Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

»UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINIK UND IMMUNPATHOGENESE DES PSEUDO-LE-SYNDROMS«

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Peter Schuff-Werner
aus Strang

1979

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

»UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINIK UND IMMUNPATHOGENESE DES PSEUDO-LE-SYNDROMS«

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Peter Schuff-Werner
aus Strang

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. P.A. Berg
	(Prof. Dr. H.D. Waller)
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Dölle

Die vorliegende Arbeit entstand in den Jahren 1975 - 1979 an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung II (Vorstand Prof. Dr. H.D. Waller) unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P.A. Berg, dem ich für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Sammlung der klinischen Daten und die Beratung bei der Abfassung der Arbeit herzlich danke.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Henning habe ich dafür zu danken, daß er mir die Tätigkeit im Immunpathologischen Labor von Herrn Prof. Dr. Berg durch die Vermittlung eines Forschungsstipendiums der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte ermöglichte.

Weiterhin danke ich der Fa. Knoll, insbesondere Herrn Prof. Dr. H. Kleinsorge und Herrn Dr. Schwarz, für die Unterstützung der vorliegenden PLE-Studie.

Schließlich möchte ich noch Frl. M. Duranti für die liebevolle Anfertigung der Zeichnungen, Frau D. Knorre für das Schreiben des Manuskriptes, Frau M. Dümay und Frau L. Deutschle für die Fotoarbeiten und allen Mitarbeitern des Labors von Prof. Berg, insbesondere Herrn Dr. N. Brattig, Frau C. Breitsohl-Mörk und Frau E.-M. Jauker, für die vielen wichtigen Ratschläge und ihre Hilfe danken.

INHALTSVERZEICHNIS

			Seite
A	EINLEITUNG		1
B	KRANKENGUT UND METHODIK		9
I	Patienten		9
II	Methoden		14
	1.	Nachweis von Autoantikörpern mit Hilfe der Immunfluoreszenz	14
	2.	Nachweis und Titerbestimmung antimitochondrialer Antikörper mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion	14
	3.	Untersuchungen zur zellvermittelten Immunität	15
	3.1	Lymphozytenkultur	15
	3.2	"Unspezifische" Lymphozytenstimulation durch Mitogene	16
	3.3	"Spezifische" Lymphozytenstimulation durch Medikamentenüberstände und durch medikamenten- bzw. metabolitenhaltige Seren	17
	3.3.1	Gewinnung von Medikamentenüberständen nach Ultraschallbehandlung	17
	3.3.2	Gewinnung medikamenten-/metabolitenhaltiger Seren	19
	3.3.3	Austestung der optimalen Kulturdauer	21
	4.	Nachweis von Serumhemmfaktoren in Seren von Patienten mit Pseudo-LE-Syndrom (SIF)	21
III	Materialien		27
C	ERGEBNISSE		29
I	Klinische Befunde beim Pseudo-LE-Syndrom		29
	1.	Alters- und Geschlechtsverteilung und allergische Prädisposition	29
	2.	Medikamentenanamnestische Erhebungen	30
	3.	"Latenzzeit" und "symptomarmes Vorstadium"	31
	4.	Klinik der Akutphase des PLE-Syndroms	33

	5.	Therapie des akuten PLE-Syndroms	40
	6.	Befunde bei Rezidiven eines akuten PLE-Syndroms	42
	7.	Nachuntersuchung von PLE-Patienten in der Vollremission	43
	8.	Klinischer Verlauf von Medikamentenreexpositionen	46
II		Immunologische Befunde beim Pseudo-LE-Syndrom	49
	1.	Antimitochondriale Antikörper (AMA)	49
	1.1	Verhalten antimitochondrialer Antikörper im Verlauf der Erkrankung	49
	1.2	Abhängigkeit der AMA-Titer von der Verfügbarkeit von Venopyronum-Dragees	52
	1.3	Verhalten der AMA-Titer bei Rezidiven eines PLE-Syndroms	54
	1.4	Verhalten der AMA-Titer nach Medikamentenreexposition	56
	1.5	Nachweis von Autoantikörpern in der Vollremission	59
	2.	Seruminhibitionsfaktoren (SIF)	61
	2.1	Nachweis von Seruminhibitionsfaktoren im Verlauf des Pseudo-LE-Syndroms	61
	2.2	SIF-Verhalten nach Rezidiven des PLE-Syndroms	64
	2.3	SIF-Verhalten nach Medikamentenreexposition	64
	3.	Darstellung einzelner charakteristischer PLE-Verläufe	65
	4.	Zellvermittelte Immunreaktionen beim Pseudo-LE-Syndrom	68
	4.1	Nachweis einer spezifischen zellulären Sensibilisierung gegenüber Venopyronum-Dragees	68
	4.2	Nachweis einer spezifischen zellulären Sensibilisierung gegenüber Pyrazolon	71
	5.	Untersuchungen zur T-Zell-Funktion mit Hilfe von Mitogen-Dosiswirkungskurven	73
D		DISKUSSION	76
E		ZUSAMMENFASSUNG	93
F		LITERATURVERZEICHNIS	95

Abkürzungen

LE	Lupus erythematodes
PLE	Pseudo-Lupus erythematodes
VPD	Venopyronum-Dragees
PBC	Primär-biliäre Zirrhose
ANA	Antinukleäre Antikörper
AMA	Antimitochondriale Antikörper
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur (smooth muscle antibodies)
PHA	Phytohaemagglutinin
PWM	Pokeweed Mitogen
ConA	Concanavalin A
SI	Stimulationsindex
SIF	Seruminhibitionsfaktor
cpm	Zählimpulse pro Minute (counts per minutes)
B-Lymphozyt, B-Zelle	Bursa-äquivalent-abhängiger Lymphozyt
T-Lymphozyt, T-Zelle	Thymus-abhängiger Lymphozyt

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht besonders gekennzeichnet. Das Fehlen eines Hinweises bedeutet nicht, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

A EINLEITUNG

Anhand des Nachweises komplementbindender antimitochondrialer Antikörper (AMA) konnten Maas und Schubothe 1972 erstmalig ein in seiner klinischen Symptomatologie dem systemischen Lupus-Erythematodes ähnliches, von den Autoren deshalb als Pseudo-Lupus-Erythematodes-Syndrom (Pseudo-LE-Syndrom) bezeichnetes Krankheitsbild beschreiben.
Fast gleichzeitig berichteten Berg und Mitarbeiter (1973) über 6 weitere Patienten mit diesem Syndrom.

Die ätiologische Klärung des Krankheitsbildes gelang Anfang 1975, als in der Region Zürich erstmals die Inzidens von Pseudo-LE-Syndrom und variköse Symptomenkomplex auffiel (Müller-Schoop et al., 1975).
Die Arbeitsgruppe um Grob (Grob et al., 1975) konnte bei 25 Patienten mit Pseudo-LE feststellen, daß sie bereits vor Ausbruch der Erkrankung über mehrere Monate Venopyronum-Dragees^{R} (VPD), in der Schweiz als Venocuran^{R} im Handel, eingenommen hatten.

Bei der retrospektiven Befragung von Patienten in der Bundesrepublik, unter anderem im Rahmen einer von der Herstellerfirma (Knoll AG, Ludwigshafen) geförderten Studie, konnten 126 von über 200 Patienten mit Pseudo-LE-Syndrom erfaßt werden:
bei etwa 80 % der Befragten konnte der Zusammenhang der Erkrankung mit der Einnahme von Venopyronum-Dragees wahrscheinlich gemacht werden. So fanden Maas und Mitautoren (1975) diese Koinzidenz bei 45 von 58 Patienten (= 77.6 %); Schwarz und Jost (1975) befragten 14 Patienten, von denen 12 (= 85.7 %) angaben,

im zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung VPD eingenommen zu haben.
Bis auf eine Ausnahme hatten auch die 8 von Maintz et al. (1975) beobachteten Patienten die Frage nach der Einnahme von VPD bejaht (= 87.5 %).

Es überrascht, daß bei dem großen Umsatz dieses Kombinationspräparates[+)] aus Roßkastanienextrakt, herzwirksamen Glykosiden und dem Analgetikum Phenopyrazon, das von 1960 bis 1975 im Handel war, nur bei etwa 1.5 % der mit VPD behandelten Patienten ein Pseudo-LE-Syndrom beobachtet werden konnte (Schwarz, 1976).

Bei einer Reihe von Patienten konnten nach Einnahme von VPD antimitochondriale Antikörper nachgewiesen werden, ohne daß es gleichzeitig zu einer PLE-Symptomatik gekommen war.
So weist Schwarz darauf hin, daß von 256 Patienten, die regelmäßig VPD eingenommen hatten, 58 (= 25.6 %) im Immunfluoreszenztest AMA-positiv waren, obwohl anamnestisch und klinisch kein Anhalt für ein PLE-Syndrom bestand (Schwarz, 1976; tabellarische Zusammenstellung aus der Literatur).

[+)] Zusammensetzung des Kombinationspräparates "Venopyronum-Dragees":

1.4 - Diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin (Phenopyrazon)	0.20 g
Extr. Hippocast. e sem. spir. sicc.	0.02 g
Extr. Bulb. Scill. var. alb.	15 MSE
Extr. Fol. Convall.	10 MSE
Extr. Fol. Orleandr.	15 MSE
Extr. Herb Adon.	15 MSE
(= 55 MSE Miroton)	

Die beim Pseudo-LE-Syndrom nachgewiesenen AMA sind für dieses Krankheitsbild spezifisch. Berg und Mitarbeiter (1976) sowie Sayers et al. (1978) konnten kürzlich zeigen, daß diese Antikörper eine andere Spezifität besitzen als die bei der primär-biliären Zirrhose nachgewiesenen antimitochondrialen Antikörper.
Mittels isopyknischer Saccharose-Gradientenzentrifugation konnte dieses Antigen bei einer Dichte von 1.10 isoliert werden.
Nach Behandlung von mitochondrialen Membranen mit verschiedenen Enzymen und Salzen (Sayers et al., 1978) ließ sich dieses Antigen im Gegensatz zum PBC-Antigen nicht in Lösung setzen, so daß es sich beim PLE-Antigen mit großer Wahrscheinlichkeit um ein membrangebundenes Antigen handelt. Eine Assoziation mit der inneren Mitochondrienmembran erscheint unwahrscheinlich, doch steht noch nicht fest, ob diese Antikörper mit einem Antigen der äußeren Mitochondrienmembran oder mit mikrosomalen Antigenen reagieren.

Das Pseudo-LE-Syndrom zeichnet sich vor allem durch ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit hohem Fieber sowie Muskel- und Gelenkbeschwerden aus.
Bei besonders schweren akuten Verläufen kompliziert eine Mitbeteiligung der serösen Häute in Form einer Pericarditis oder einer Pleuritis das klinische Bild. Auch Perimyocarditiden und pulmonale Infiltrationen sind beobachtet worden (Maas et al., 1972 und 1973; Berg et al., 1973; Genth und Sennekamp, 1975), doch können die Symptome von Fall zu Fall unterschiedlich stark ausgeprägt sein.

Laborchemisch fallen eine extrem beschleunigte Blutkörpersenkung, eine Anämie, die absolute Lymphopenie sowie eine Dysproteinämie mit stark vermehrtem a_2-Globulinanteil auf.
Eine Leukozytose findet man bei einem Teil der Patienten ebenfalls in der akuten Krankheitsphase. Im Differentialblutbild be-

steht im akuten Schub häufig eine Linksverschiebung; in der Hälfte der Fälle sahen Genth und Sennekamp (1975) eine Hypergammaglobulinämie.

Nach Absetzen des Medikamentes kam es in allen Fällen zu einer vollständigen Remission; Hinweise auf eine von der Medikamenteneinnahme unabhängige, also "idiopathische" Verlaufsform fehlen bisher.

Über akute Todesfälle beim PLE-Syndrom ist bisher 6-mal berichtet worden (Zusammenstellung in Tabelle I).
In 3 Fällen scheint es infolge der myocardialen Mitbeteiligung im akuten Schub schon nach relativ kurzer Erkrankungsdauer zum akuten Herztod gekommen zu sein. Bei den anderen 3 Patienten ist nicht eindeutig ersichtlich, ob der Tod ursächlich mit der PLE-Erkrankung in Zusammenhang stand.

Von dem medikamentös-induzierten LE mit Nachweis antinukleärer Antikörper unterscheidet sich das Symptomenbild des PLE-Syndroms allein durch den Nachweis antimitochondrialer Antikörper.
Am häufigsten wurden solche Krankheitsbilder nach Einnahme von Hydralazin (Alarcon-Segovia, 1967; Siguier et al., 1958; Perry, 1973; Reinhardt et al., 1954) und Procainamid (Kaplan et al., 1965; Prockop, 1966; Dubois, 1969; Blomgren et al., 1972) sowie nach Antikonvulsivabehandlung mit Hydantoin beobachtet (Miescher et al., 1953; Benton et al., 1962; Vossen, 1967; Danø, 1969; Dorfmann et al., 1972).
Auch unter der Therapie mit Antibiotika (Gold, 1951; Domz, 1959; Lenzner, 1959; Sulkowski, 1964), Thyreostatika (Best, 1964; Librik, 1970; Amrhein, 1970), Tuberkulostatika, insbesondere Isoniazid (Cannat, 1966 und 1968; Debeyre, 1967) und

Tabelle I: Tabellarische Zusammenstellung der bisher bekannt gewordenen 6 Todesfälle im Rahmen eines PLE-Syndroms (Zusammenstellung aus der Literatur)

Autor / Jahr	Nr.	♂/♀	Alter (in Jahren)	Erkrankungsdauer (in Monaten)	Vorerkrankungen	Todesursache
Maas et al., 1972:	1)	♀	73	13	+)	autoptisch gesicherte schwere "chronisch interstitielle Pneumopathie"
" "	2)	♂	64	6	+)	" " " "
Schwarz und Jost, 1975:	3)	♂	45	21	mit 22 Jahren Pleuritis; mit 30 Jahren Pneumonie	kardiogener Schock, autoptisch gesicherte Myocarditis
" "	4)	♀	50	7	"keine"	akuter Herz-/Kreislaufstillstand; autoptisch gesicherte unspezifische Myocarditis
Maintz et al., 1975:	5)	♀	35	7	6 x Fehl- oder Todgeburt	Koma mit generalisierten Krampfanfällen und akutem Nierenversagen; autoptisch gesicherte nekrotisch-proliferierende Glomerulonephritis, Endopericarditis, Pleuritis adhaesiva, Purpura cerebri, haemorrhagische Pancreatitis
Sennekamp et al., 1976:	6)	♀	+)	+)	+)	akutes Herzversagen; autoptisch gesicherte Dilatation aller Herzhöhlen

+) keine exakten Angaben

Goldsalzen (Goerz, 1969) sowie nach oralen Kontrazeptiva (Bole, 1969; Pimstone, 1968; Schleicher, 1968) wurde wiederholt das Auftreten einer LE-ähnlichen Symptomatik und antinukleärer Antikörper beobachtet.

Das PLE-Syndrom ähnelt am ehesten dem durch Procainamid induzierten LE. Wie die Abbildung 1, in der der Pseudo-LE den durch Hydralazin und durch Procainamid induzierten LE-ähnlichen Krankheitsbildern gegenübergestellt ist, zeigt, haben diese drei Krankheitsbilder als gemeinsame Leitsymptome Fieber, Gelenk- und Muskelbeschwerden sowie eine pleuropulmonale Beteiligung; wesentliche Unterschiede ergeben sich dagegen in der Häufigkeit der cardialen Symptomatik in Form einer Perimyocarditis, die bei den durch Procainamid und Hydralazin induzierten LE-Syndromen relativ selten

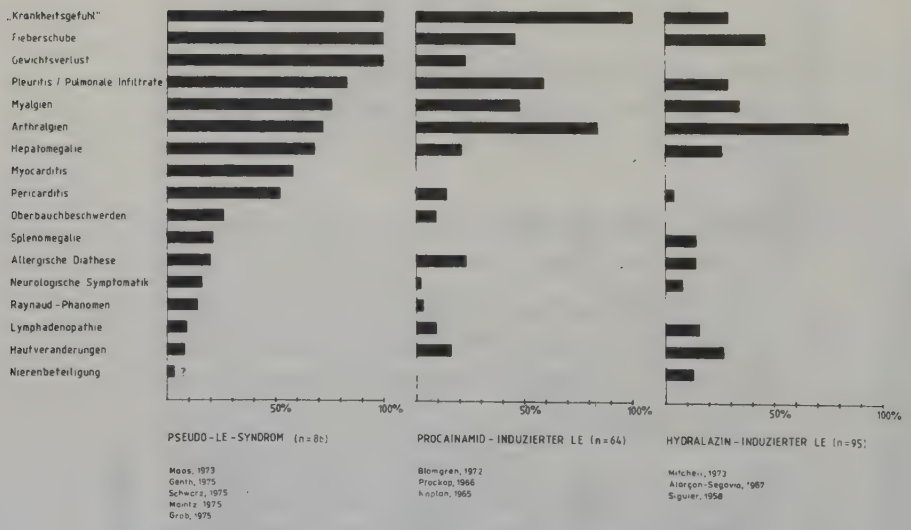


Abb. 1: Häufigkeit klinischer Symptome beim PLE-Syndrom und beim Hydralazin- bzw. Procainamid-induzierten LE. (Zusammenstellung aus der Literatur)

ist. Beim durch Hydralazin induzierten LE wird von einer Nierenbeteiligung in 13 % der Fälle berichtet, beim Pseudo-LE und bei der durch Procainamid bedingten Erkrankung fehlt die Nierensymptomatik.

Die bei der Pathogenese dieser medikamentös-induzierten Krankheitsbilder beteiligten Mechanismen sind bisher nicht bekannt. Genetisch determinierte Alterationen des Immunsystems sowie durch Enzymdefekte bedingte Stoffwechselanomalien werden diskutiert (Mac Kinney, 1972; Sorrell, 1971; Perry, 1973; Lee, 1966; Alarcon-Segovia, 1969; Schwarz, 1976).

Perry (1973) konnte nachweisen, daß es sich bei Patienten mit einem durch Hydralazin induzierten LE um sogenannte "slow-acetyliser", das heißt um Individuen handelt, bei denen infolge einer verringerten Aktivität der Acetyltransferase ein verlangsamter Arzneimittelabbau vorliegt.
Die hierdurch vermehrt anflutenden Haptene können nun durch ihre Bindung an Gewebs- und Serumproteine zu einer verstärkten Immunreaktion, eventuell mit Aufhebung der Toleranz gegenüber autologen Trägerproteinen, führen (Allison, 1971). So konnten Friedman (1963) und Hahn(1972) mit Hilfe der passiven Haemagglutination zirkulierende Antikörper gegen Hydralazin und Procainamid bei Patienten mit medikamentös induziertem LE nachweisen.
Eine spezifische zelluläre Sensibilisierung konnte bei den durch Procainamid, Practolol und Hydralazin ausgelösten LE-ähnlichen Syndromen mit Hilfe der Lymphozytenstimulation nachgewiesen werden; so zeigten die Patientenlymphozyten bei Inkubation mit der infrage kommenden Substanz deutlich höhere Transformationsraten als die entsprechenden Kontrollen (Assem et al., 1973; Atkins, 1969; Hahn et al., 1972). In-vivo Hauttestungen scheinen bei diesen Patienten nicht durchgeführt worden zu sein.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen zur Immunpathogenese ist bis heute die eigentliche Ursache dieser medikamentös-induzierten Erkrankungen weitgehend unklar.

Da das PLE-Syndrom durch den Nachweis antimitochondrialer Antikörper als medikamentös induzierte Erkrankung leicht zu definieren war, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, die Symptomatik, den klinischen Verlauf und die Prognose dieses Syndroms anhand der Untersuchung von 45 Patienten zu analysieren.

Vor allem wurde auf das Verhalten der Antikörpertiter im Krankheitsverlauf und bei Reexpositionen geachtet sowie versucht, zelluläre Immunreaktionen gegenüber den in VPD enthaltenen Substanzen nachzuweisen.

B KRANKENGUT UND METHODIK

I PATIENTEN

45 Patienten mit Pseudo-LE-Syndrom (Tabelle II) wurden im Verlauf untersucht: 8 Patienten stammten aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Pat.Nr. 6, 7, 9, 17, 23, 29, 32, 34); von 30 Patienten auswärtiger Krankenhäuser (Tabelle III) lagen entweder die Krankenakten oder die stationären Entlassungsberichte vor; für die freundliche Überlassung der Unterlagen sei an dieser Stelle gedankt.

Der gleiche Dank gebührt den in Tabelle IV aufgeführten Haus- und Fachärzten für ihre über viele Jahre währende kooperative Hilfe bei den vorliegenden Verlaufsuntersuchungen.

Die bei einigen Patienten durchgeführten Medikamentenreexpositionen waren mit den Patienten besprochen worden und erfolgten erst nach genauer Aufklärung über die möglichen Risiken und nach ausdrücklicher Erklärung ihres Einverständnisses.

Tabelle II: Zusammenstellung der Patienten mit PLE-Syndrom

Nr.	♀/♂	Name	Geb. Datum	Nr.	♀/♂	Name	Geb. Datum
1	♀	Au.G.	26.04.33	24	♀	La.L.	19.10.21
2	♀	Ba.W.	18.03.26	25	♀	Ma.H.	22.03.30
3	♂	Ba.E.	08.04.21	26	♀	Mu.L.	09.11.18
4	♀	Be.M.	11.05.33	27	♀	Mü.H.	28.06.13
5	♀	Bö.E.	04.08.35	28	♀	Mu.B.	17.03.04
6	♀	Br.H.	17.10.39	29	♀	Ne.F.	07.02.08
7	♂	Ca.C.	23.09.23	30	♂	Pr.A.	07.04.25
8	♀	Di.L.	14.06.01	31	♀	Ra.K.	12.01.14
9	♀	Di.F.	04.02.10	32	♀	Re.E.	01.09.24
10	♀	Fl.M.	19.07.22	33	♀	Re.A.	02.05.17
11	♀	Fl.H.	21.03.39	34	♀	Ri.G.	21.03.52
12	♀	Gä.H.	13.07.34	35	♂	Sch.H.	29.09.24
13	♀	Ge.H.	14.06.00	36	♀	Sch.L.	03.03.20
14	♀	Gi.K.	27.08.08	37	♀	Sch.B.	25.11.43
15	♀	Gi.H.	01.05.25	38	♀	Sp.H.	13.05.50
16	♀	Ha.H.	17.06.16	39	♀	Wa.G.	14.06.38
17	♀	Ha.W.	08.12.35	40	♀	We.G.	27.01.17
18	♀	He.C.	23.01.27	41	♀	We.H.	29.07.43
19	♀	He.E.	06.11.31	42	♀	We.I.	09.07.15
20	♀	Ka.A.	15.02.08	43	♀	We.G.	01.02.22
21	♀	Ki.J.	21.05.03	44	♀	Ze.L.	23.07.26
22	♀	Kl.E.	13.09.21	45	♀	Zi.H.	11.08.40
23	♀	Ko.G.	03.02.21				

Tabelle III: Zusammenstellung der an der PLE-Studie beteiligten auswärtigen Kliniken

	Pat.Nr.
- Allgemeines Krankenhaus Barmbek (Prof. Dr. Dönhardt)	26
- DRK-Krankenhaus Hamburg (Prof. Dr. Lindner)	39
- Evangelisches Krankenhaus Kredenbach (Chefarzt Dr. Schmidt)	20
- Hamburgisches Krankenhaus Bevensen (Chefarzt Dr. Taubner)	2
- Katharinenhospital Stuttgart (Prof. Dr. Spang)	36
- Krankenanstalten der Stadt Karlsruhe	
I. Medizinische Klinik (Prof. Dr. Schirmeister)	24, 25
II. Medizinische Klinik (Prof. Dr. Zeh)	13, 18, 40
- Klinikum der J.W.v.Goethe Universität Frankfurt	22
- Klinikum Barmen (Prof. Dr. Gehrmann)	35
- Kreiskrankenhaus Calw (Chefarzt Dr. Hiller)	32
- Kreiskrankenhaus Ellwangen/Jagst (Chefarzt Dr. Speth)	36
- Kreiskrankenhaus Pinneberg (Prof. Dr. Werner)	34
- Krankenhaus Kempfenhausen (Prof. Bachmann)	37
- Ludolf-Krehl-Klinik Heidelberg (Prof. Dr. Schettler)	27
- Medizinische Universitätsklinik Marburg (Prof. Dr. Martini)	41, 43
- Marienkrankenhaus Ludwigshafen (Prof. Dr. Linke)	11

Tabelle III: Zusammenstellung der an der PLE-Studie beteiligten auswärtigen Kliniken

	Pat.Nr.
- Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Prof. Dr. Seybold)	28
- St. Rochus Krankenhaus Steinheim/Westf. (Chefarzt Dr. Meyer)	5, 15, 19, 42
- Städtische Krankenanstalten Amberg (Prof. Dr. Niemczyk)	4
- Städtische Krankenanstalten Heilbronn (Chefarzt Dr. Lübken)	12, 16
- Städtische Krankenanstalten Rottenburg (Chefarzt Dr. Dengler)	21
- Städtische Krankenanstalten Sindelfingen (Chefarzt Dr. Löhr)	3
- Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf	30
- Zentralkrankenhaus Bremen Nord (Prof. Dr. Otto)	38

Tabelle IV: Zusammenstellung der an der PLE-Studie beteiligten Hausärzte

	Pat. Nr.
Dr. med. Becker, Sindelfingen	3
Dr. med. Brommer, Stuttgart	14
Dr. med. Brandt, Steinheim/Westf.	19
Dr. med. Bühler, Karlsruhe	25
Dr. med. Bolwin, Schömberg	32
Dr. med. Boette-Daub, Tübingen	33
Dr. med. Feyerabend, Talheim	16
Dr. med. Hagner, Rottenburg	21
Dr. med. Kalmus, Karlsruhe	13
Dr. med. Klages, Bremen	38
Dr. med. Laub, Auerbach/Opf.	4
Dr. med. Liewald, Stuttgart	7
Dr. med. Lipka, Steinheim	15
Dr. med. Lang, Bad Orb	22
Dr. med. Lentrodt, Karlsruhe-Rußheim	40
Dr. med. Mathis, Bruchsal	18
Dr. med. Müller, Brackenheim	1
Dr. med. Meissner, Ellerbek	34
Dr. med. Meyer-Miethke, Wetter	41
Dr. med. Rachor, Schramberg	31
Dr. med. Roll, Rommelshausen	28
Dr. med. Schanz, Mönchsroth	36
Dr. med. Schmid, Wernau	17
Dr. med. Strom, Tübingen-Derendingen	9
Dr. med. Schilling, Hamburg	34
Dr. med. Schmidt-Schabert, Biedenkopf	43
Dr. med. Volkammer, Winterlingen	31
Dr. med. Voronka, Heilbronn-Kirchhausen	12
Dr. med. Walter, Tübingen	9
Dr. med. Wilhelm, Bad Bevensen	2
Dr. med. Wirth, Fulda	10
Dr. med. Weihrauch, Schrießheim	27
Dr. med. Zeil, Karlsruhe	24

II METHODEN

1. Nachweis von Autoantikörpern mit Hilfe der Immunfluoreszenz

Autoantikörper gegen Mitochondrien wurden nach der Methode von Roitt und Doniach (1969) durch eine positive zytoplasmatische Immunfluoreszenz an proximalen und distalen Tubuluszellen der Niere, an Parietalzellen des Magens, an Hepatozyten der Leber sowie an Epithelzellen der Schilddrüse bestimmt.
Hierzu wurden 4 - 5 µ dicke Gefrierschnitte von menschlichen und tierischen Geweben benutzt.
Auf das gleichzeitige Vorliegen von Autoantikörpern gegen Kerne (ANA), gegen glatte Muskulatur (SMA) und gegen Gefäßendothel wurde im gleichen Testansatz geachtet.

Hierzu wurden die 1 : 10 verdünnten Seren 30 Minuten lang mit den Gefrierschnitten inkubiert und dann mit Veronalpuffer abgewaschen. Daran schloß sich eine erneute Inkubation mit fluoreszinkonjugierten Globulinen von der Ziege, die gegen humanes IgG, IgM und IgA gerichtet waren, an.
Nach erneutem Waschen erfolgte die Auswertung mit einem Universal-Auflichtmikroskop "Orthoplan" der Firma Leitz (Sperrfilter S 525, Erregerfilter KP 500 und BG 38).

2. Nachweis und Titerbestimmung antimitochondrialer Antikörper mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion

Antimitochondriale Antikörper und deren Titer wurden außerdem mit Hilfe der qualitativen Komplementbindungsreaktion (Methode nach Roitt und Doniach, 1969) bestimmt.

Hierzu wurde das nach der Methode von Berg und Mitarbeitern auf Saccharosegradienten der Dichte 1.10 gereinigte PLE-Antigen (Berg et al., 1975) und das Patientenserum mit 2 MHD Komplement und einer 3 %-igen Schafserythrozytensuspension inkubiert.

Die AMA-Titer und -Verlaufsbestimmungen der eingefrorenen Seren wurden mit einer definierten PLE-Antigenpräparation an einem Tag durchgeführt.
Die Titerhöhe wurde durch die letzte eindeutige Komplementfixation in einer geometrischen Antigenverdünnungsreihe bestimmt.

3. Untersuchungen zur zellvermittelten Immunität

3.1 Lymphozytenkultur

Die Lymphozytenkultur wurde in nur wenig modifizierter Form nach der von Oppenheim und Rosenstreich (1976) und von Yamamura (1973) beschriebenen Methode durchgeführt.

Die Lymphozyten wurden aus 20 bis 30 ml heparinisiertem Venenblut über einem Ficoll-Isopaque Gradienten der Dichte 1.077 (Lymphoprep) isoliert.
Hierzu wurde das über den Gradienten geschichtete Blut 30 Minuten lang bei 18° C mit 800 x g zentrifugiert (Böyum, 1968).

Die aus der Interphasenschicht abpipettierten Lymphozyten wurden 3-mal in Hanks-Lösung (HBSS) durch Resuspendieren gewaschen und jeweils für 10 Minuten bei 600 - 700 x g zentrifugiert. Anschließend wurden die Zellen gezählt und auf 2×10^6 Zellen/ml TC 199 Kulturmedium, dem 100 IE Penicillin und 100 µg Streptomycin zugesetzt wurden, eingestellt.

Jeweils 0.1 ml dieser Zellsuspension, das heißt 0.2 x 10^6 Zellen, 0.06 ml Mitogenlösung und 0.04 ml (= 20 %) steriles, hitzeinaktiviertes Serum wurden in drei identischen Ansätzen auf Falcon-Mikrotiterplatten pipettiert und für 3 bzw. 6 Tage bei 37° C in einer feuchten, mit 5 % CO_2 angereicherten Atmosphäre inkubiert. 6 Stunden vor Ende der jeweiligen Kulturzeit wurde zur Markierung der sich teilenden Zellen ^{3}H-Thymidin der spezifischen Aktivität 2 Ci/mM den Kulturansätzen zugesetzt (1 µCi/ml Kulturflüssigkeit).
Die Aufarbeitung der Zellkulturen erfolgte mit einem halbautomatischen Zellerntegerät (Skatron Cell Harvester), mit dem die markierten Zellbestandteile auf Glasfaserfilter gespült wurden.

Die gewaschenen Filterblättchen wurden in Polyäthylenfläschchen überführt und 1 Stunde bei 60° C getrocknet.

Zur Bestimmung der Einbaurate des ^{3}H-markierten Thymidins als Maß für die DNS-Syntheseaktivität, wurden die Filter mit 5 ml Toluol-POP-POPOPP-Szintillatorflüssigkeit (Liquifluor) bedeckt und in einem Flüssigszintillationszähler (Isocarb 310 der Fa. Searle, Nuclear Chicago, USA) ausgewertet. Gemessen wurden die Szintillationsimpulse pro Minute (cpm). Der Mittelwert und die Standardabweichung der identischen Kulturtripel wurden errechnet.

3.2 "Unspezifische" Lymphozytenstimulation durch Mitogene

Die Lymphozytenkultur erfolgte wie oben beschrieben.
Den Kulturansätzen wurden die Mitogene Phytohaemagglutinin (PHA) und Pokeweed-Mitogen (PWM) in Konzentrationen von 2, 5, 10, 25, 50, 75 und 100 µg bzw. 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 1.6, 2.0, 3.2, 10.0 und 50.0 µg/ml zugesetzt.

Die Dosiswirkungskurven von 6 Patienten mit einem PLE-Syndrom in der Remissionsphase wurden mit denen eines Normalkollektivs (n = 30) und der eines Patienten mit einer Dysglobulinämie vom IgM-Typ verglichen.

3.3 "Spezifische" Lymphozytenstimulation durch Medikamentenüberstände und durch medikamenten- bzw. metabolitenhaltige Seren

Anstelle der Mitogenlösung wurden den Kulturen Verdünnungen einer Stammlösung ultraschallbehandelter Medikamente oder medikamenten- bzw. metabolitenhaltiges Serum in 10 %-iger oder 20 %-iger Konzentration zugesetzt.

3.3.1 Gewinnung von Medikamentenüberständen nach Ultraschallbehandlung

Je 2 Dragees Venopyronum oder Osadrin wurden in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und für 15 Sekunden mit Ultraschall behandelt (Branson Sonifier B-12, Micro-Tip, Stufe 6). Der Bodensatz wurde mehrmals resuspendiert, nach 24 Stunden bei 1000 x g 10 Minuten lang abzentrifugiert und der Überstand anschließend sterilfiltriert (Millipore-Filter, Porenstärke 45 µ) und bis zur Verwendung bei -20° C aufbewahrt.

Für die Lymphozytenkulturen wurden Verdünnungen dieser Stammlösung, die in Vorversuchen nicht mehr toxisch auf Lymphozyten gewirkt hatten, verwendet.
Hierzu wurden normale Spenderlymphozyten mit 10 µg/ml Kulturmedium stimuliert: bei Verwendung einer Medikamentenverdünnung von 1 : 100 und höher ließen sich direkte toxische Wirkungen auf die Kultur ausschließen (Abb. 2); das heißt, die in Prozenten ausgedrückte Inhibition der mitogeninduzierten Lymphozytentransformation betrug weniger als 50 %.

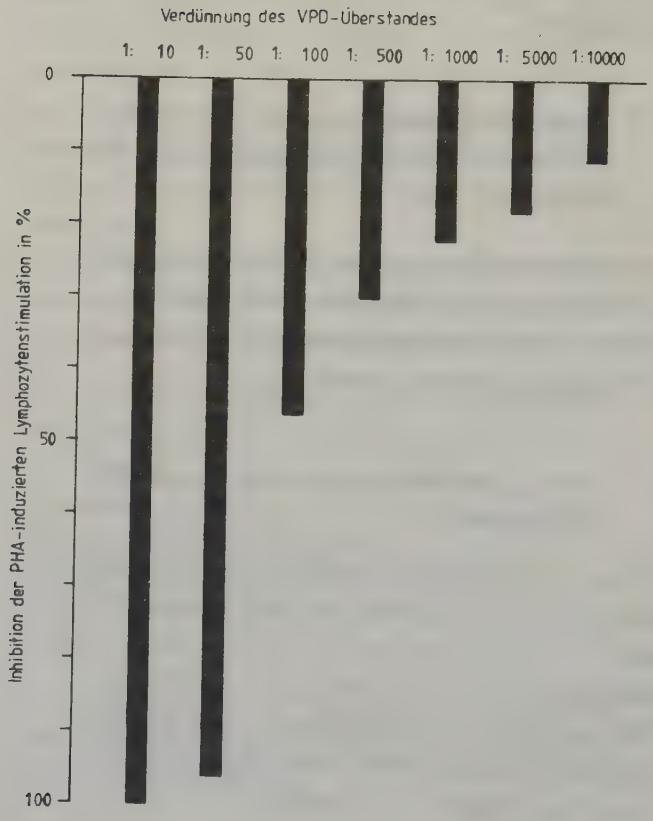


Abb. 2: Inhibition (in %) der PHA-induzierten Stimulierbarkeit normaler Spenderlymphozyten bei Zusatz von US-behandeltem VPD-Überstand in unterschiedlichen Verdünnungen

3.3.2 Gewinnung medikamenten-/metabolitenhaltiger Seren

Nach Einnahme von 2 Dragees Venopyronum bzw. Osadrin (Zusammensetzung s. Tabelle XVII), wurde einem gesunden Probanden in halbstündigen Abständen bis 180 Minuten Blut entnommen.

Nach Hitzeinaktivierung wurden diese Serumproben und das vor der Medikamenteneinnahme gewonnene Serum bei -20° C aufbewahrt.
Alle Seren wurden wie beschrieben mit normalen Spenderlymphozyten auf mögliche cytotoxische Reaktionen in der PHA-Kultur getestet.
Zur Austestung der optimalen Serummetabolitenkonzentration wurden sensible Lymphozyten mit den zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach VPD-Einnahme gewonnenen Seren über 6 Tage inkubiert. Wie die Abbildung 3 zeigt, konnten mit den nach 90 und 120 Minuten abgenommenen Seren (Abszisse) die besten Stimulationsergebnisse erzielt werden; wie aus der gleichen Abbildung hervorgeht, konnte eine toxische Wirkung auf PHA-stimulierte Kontroll-Lymphozyten mit diesen Seren nicht mehr nachgewiesen werden.

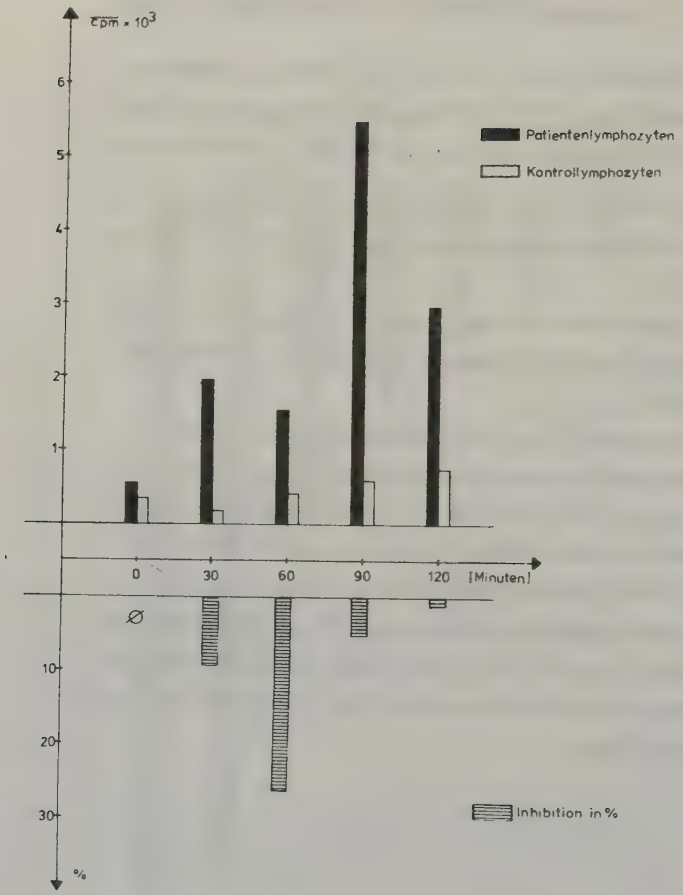


Abb. 3: Stimulierbarkeit (SI) VPD-sensibler Patientenlymphozyten durch medikamenten- bzw. metabolitenhaltiges Serum, das einem gesunden Spender zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Einnahme von 2 Dragees Venopyronum entnommen worden war (schwarze Säulen).

Inhibition (in %) der PHA-Stimulierbarkeit normaler Spenderlymphozyten durch die gleichen Seren (schraffierte Säulen) als Ausdruck der Serummetaboliten- bzw. Medikamentenkonzentration.

3.3.3 Austestung der optimalen Kulturdauer

Um die optimale Kulturdauer zu ermitteln, wurden die Lymphozytenkulturen sowohl mit den Medikamentenüberständen als auch mit dem medikamentenhaltigen Serum sowohl über 3 als auch über 6 Tage inkubiert.
Wie die Abbildung 4 zeigt, konnten bei Verwendung ultraschallbehandelter Medikamentenüberstände (Verdünnung 1 : 1000) als Antigen in der 3-tägigen Kultur deutlich bessere Stimulationsergebnisse als in der 6-Tage-Kultur erzielt werden, die mittlere Stimulationsrate lag bei 1.65 gegenüber 0.93 in der 6-tägigen Kultur.
Dagegen sind bei Verwendung von medikamenten- bzw. metabolitenhaltigem Serum die Ergebnisse in der 6-Tage-Kultur (mittlerer Stimulationsindex 2.13) besser als nach 3-tägiger Stimulationsdauer.
In der 3-Tage-Kultur konnten mit Hilfe medikamentenhaltiger Seren keine sensiblen Lymphozyten nachgewiesen werden.

4. Nachweis von Serumhemmfaktoren in Seren von Patienten mit Pseudo-LE-Syndrom (SIF)

Diese Untersuchungen wurden in einer modifizierten Form der von Brattig und Berg 1976 beschriebenen Methode durchgeführt.
Der Einfluß von Patientenseren auf die durch Phytohaemagglutinin (PHA), Pokeweed Mitogen (PWM) und Concanavalin A (Con A) induzierte Stimulierbarkeit von Spenderlymphozyten wurde hierzu in einer 3-tägigen Kultur gemessen und mit dem Einfluß eines gepoolten Kontrollserums verglichen. Als Kontrollen wurden gleichzeitig Kulturen mit den Seren der jeweiligen Lymphozytenspender angesetzt.

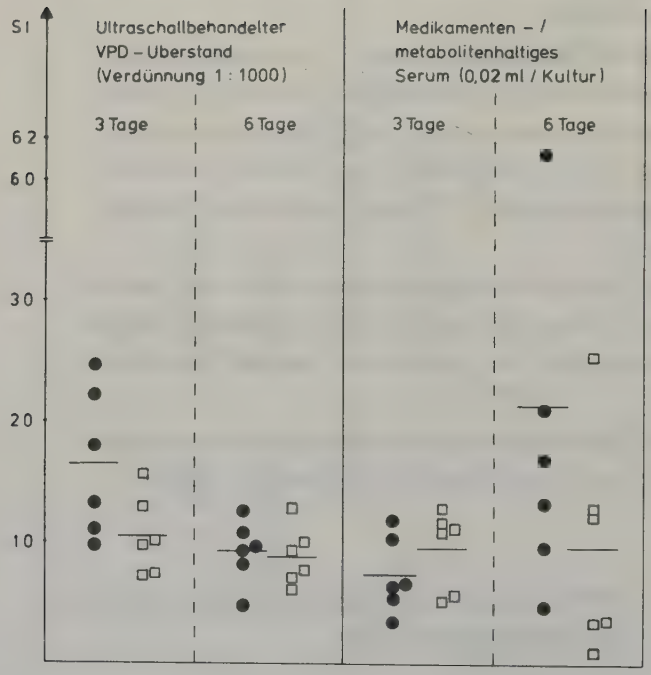


Abb. 4. Stimulierbarkeit (SI) VPD-sensibler Patientenlymphozyten in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer

Die inhibitorische Aktivität wurde als Seruminhibitionsindex (SIF) ausgedrückt, in dem der Quotient aus den Mittelwerten der in cpm gemessenen Lymphozytentransformation normaler Spenderlymphozyten in Anwesen heit von Patientenserum und in Anwesenheit des Kontrollserums gebildet wurde:

$$\text{Seruminhibitionsindex (SIF)} = \frac{\text{Lymphozytenstimulationsrate } (\overline{cpm}) \text{ in Anwesenheit von Patientenserum}}{\text{Lymphozytenstimulationsrate } (\overline{cpm}) \text{ in Anwesenheit von Kontrollserum}}$$

Bei Indices unter 0.7 wurde eine Hemmung angenommen.

Wegen der großen Schwankungen, die bei der Stimulation der Lymphozyten verschiedener Spender zu beobachten waren, und wegen der Abhängigkeit des SIF-Nachweises von der Sensibilität der Spenderlymphozyten (Abb. 5), wurden für die vorliegenden Untersuchungen nur Lymphozyten verwandt, die von wiederholt vorgetesteten Spendern stammten und die bei der Stimulation mit 10 µg PHA weitgehend konstante Werte gezeigt hatten.

Um die Mitogendosis zu finden, mit der die SIF-Aktivität am deutlichsten erfaßt werden kann, wurden 2 SIF-positive Seren in Gegenwart aufsteigender Mitogendosen austitriert.

Die Abbildung 6 zeigt, daß sich die seruminhibierende Aktivität von PLE-Akutphasenseren am besten bei einer PHA-Konzentration zwischen 5 und 25 µg/ml erfassen läßt.
Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Brattig (1978), der in seinen Untersuchungen zur akuten Virushepatitis ebenfalls in diesem Mitogen-Dosisbereich die SIF-Aktivität am eindeutigsten nachweisen konnte.

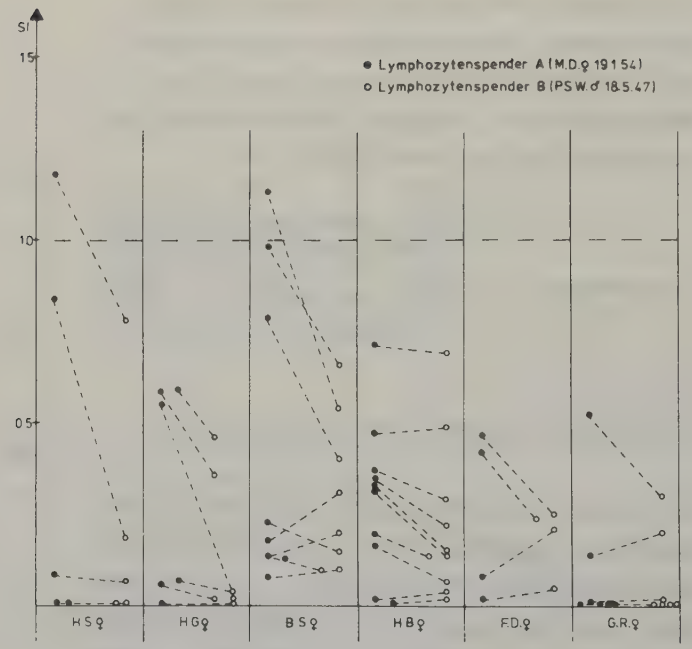


Abb. 5: Abhängigkeit des SIF-Nachweises von der Sensibilität der Spenderlymphozyten: Untersuchung an PHA-stimulierten Lymphozyten von 2 gesunden Spendern (die korrespondierenden Seren von 5 PLE-Patienten sind durch gestrichelte Linien verbunden).

Die vorliegenden Untersuchungen wurden alle mit einer PHA-Dosis von 10 µg/ml durchgeführt; auf eine gleichzeitige Bestimmung mit anderen Mitogenen wurde verzichtet, nachdem Vorversuche keine unterschiedlichen SIF-Aktivitäten ergaben hatten (Abb. 7).

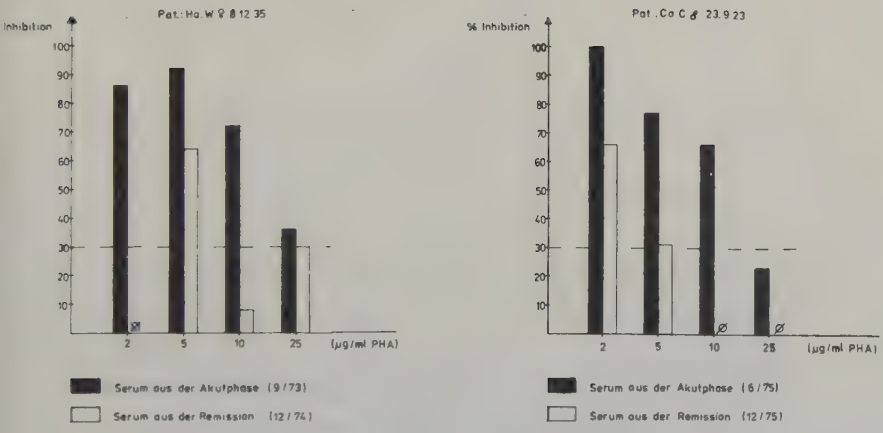


Abb. 6: Untersuchungen zur Ermittlung der optimalen PHA-Dosis für den Nachweis der SIF-Aktivität

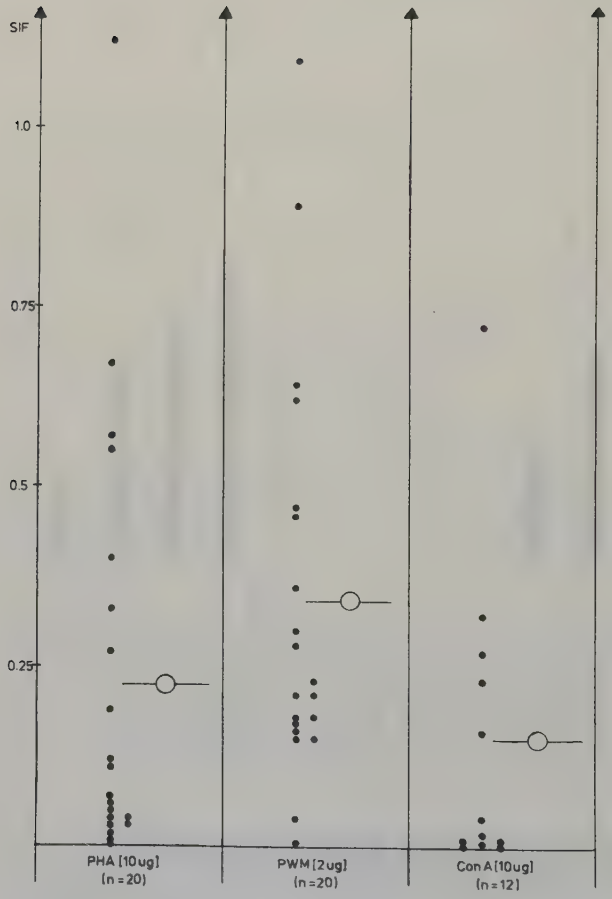


Abb. 7: SIF-Nachweis mit Hilfe verschiedener Mitogene

III MATERIALIEN

- TC 199-Kulturmedium, HEPES gepuffert, von Flow Laboratories, Bonn (Kat.Nr. 1-048)
- Hanks Balanced Salt Solution (HBSS) von Flow Laboratories, Bonn (Kat.Nr. 3-022)
- HEPES-Puffer von Flow Laboratories, Bonn (Kat.Nr. 3-065)
- TC Bicarbonate 10 % von Difco-Laboratories, Detroit, Michigan, USA (Kat.Nr. 5788-59)
- Phytohämagglutinin-P (PHA) von Difco-Laboratories, Detroit, Michigan, USA (Kat.Nr. 3110-56)
- Concanavalin A (Con A) von Difco-Laboratories, Detroit, Michigan, USA (Kat.Nr. 3351-57-1)
- Pokeweedmitogen (PWM) von Grand Island Biological Company (Gibco), Grand Island, USA (Kat.Nr. 536)
- Fluoreszein-konjugiertes Ziegenglobulin-anti-Humanglobulin G, M, A von Hyland Laboratories, Travenol, München (Kat.Nr. 072-202)
- Hammelerythrozyten der Behringwerke, Marburg (Kat.Nr. ØRAW 30)
- Liquemin 25000 von Hoffmann-La Roche, Grenzach
- Lymphoprep von Nyegaard, Oslo, Norwegen
- Penicillin-Streptomycin von Flow Laboratories, Bonn (Kat.Nr. 7-010 C)
- Trypanblau, 0,5 % von Flow Laboratories, Bonn (Kat.Nr. 7-070 D)
- Trichloressigsäure von Merck, Darmstadt (Kat.Nr. 810)
- Toluol von Merck, Darmstadt (Kat.Nr. 8325)
- Liquifluor von New England (NEN), Boston, USA
- (6-^{3}H)-Thymidin, spezifische Aktivität 2 Ci/mM, von Amersham-Buchler, Braunschweig (Kat.Nr. TRA 306)
- Complement (preserved guinea-pig serum) von Wellcome Reagents, Beckenham, England

- KBR-Puffertabletten (Ca/Mg) von Oxoid Ltd., London, England
- Serumalbumin vom Rind, trocken, reinst, von Behringwerke, Marburg
- Ambozeptor (anti-sheep Hämolysin 1 : 4000) von Behringwerke, Marburg
- Milliporefilter Millex, 0.45 µm, von Millipore Corporation, Frankfurt
- Falconrohr, 50 ml, von Becton, Dickinson, Oxnard, USA (Kat.Nr. 2070)
- Mikrotitrierplatten, System Cooke, von Greiner, Nürtingen (Kat.Nr. M 220-24 ART)
- Glasfaserfilter GF/C von Hormuth und Vetter, Heidelberg
- Polyäthylenzählfläschchen von Zinsser, Frankfurt (Kat.Nr. 714)
- Hamiltonspritze von Fischer, Frankfurt (TLL, Kat.Nr. 81420, 1002 N)
- Zellkultursammler Skatron A/S von Lierbyen, Norwegen
- Flüssigkeitsszintillationszähler Isocap 300 von Searle Nuclear, Chicago, USA
- Orthoplan Auflichtmikroskop von Leitz, Wetzlar

C ERGEBNISSE

I KLINISCHE BEFUNDE BEIM PSEUDO-LE-SYNDROM

1. Alters- und Geschlechtsverteilung und allergische Prädisposition

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stützen sich auf 45 Patienten mit serologisch gesichertem Pseudo-LE-Syndrom, die bei Erkrankung ein Alter zwischen 22 und 72 Jahren hatten: das Manifestationsalter lag bei 52 ± 13 Jahren. Auffällig war die Prädominanz des weiblichen Geschlechts, das 91.1 % des Gesamtkollektivs ausmachte.

Wie aus der Tabelle V hervorgeht, fiel in der Vorgeschichte von etwa einem Drittel der Patienten eine "allergische Diathese" auf: in 4 Fällen bestand eine Überempfindlichkeit in Form von Exanthemen gegen Analgetika, ebenso oft gegen Antibiotika, in 2 Fällen gegen Röntgenkontrastmittel und in einem weiteren Fall gegen ein Diuretikum.
Bei einer anderen Patientin war anamnestisch eine Graspollenüberempfindlichkeit bekannt (vergleiche Tabelle VI).

Tabelle V: Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Diathese) bei 45 Patienten mit PLE-Syndrom

	Anzahl	Prozent
"Allergie-Anamnese"	12	27
Kein Hinweis	15	33
Keine Angaben	18	40

Tabelle VI: Substanzen, die bei PLE-Patienten vor Krankheitsbeginn zu Überempfindlichkeitsreaktionen führten

Analgetika	Antibiotika	Andere
Pyramidon	Penicillin	Urovison
Novalgin	Ampicillin	Dehydro-Sanol
Butazolidin	Cephalotin	Graspollen
Fiobrol	Streptomycin	
	Bisolvomycin	

2. Medikamentenanamnestische Erhebungen

Die retrospektive Befragung von 45 Patienten ergab in 37 Fällen einen Hinweis auf die Einnahme von Venopyronum-Dragees vor Krankheitsbeginn.
Bei 8 Patienten ließ sich die Einnahme von VPD nicht mit Sicherheit eruieren (Tabelle VII).

Tabelle VII: Zusammenhang zwischen Venopyronum-Dragee-Einnahme und PLE-Syndrom bei 45 Patienten

	Anzahl	Prozent
Einnahme gesichert	37	82
Einnahme fraglich	1	2
Keine Angaben	7	16

Bei 20 Patienten mit anamnestisch bekannter VPD-Einnahme konnten exakte Daten über die Einnahmedauer und das Auftreten der ersten Symptomatik eines Pseudo-LE-Syndroms erhoben werden.

Die Einnahmedauer von Venopyronum-Dragees betrug im Mittel 47 Monate, wobei die kürzeste Einnahmeperiode mit 2 Monaten, die längste mit über 120 Monaten angegeben wurde.
Genaue Angaben über die Regelmäßigkeit der Einnahme konnten allerdings nicht erhalten werden. Die geschätzte Gesamtdosis schwankte bei einer angenommenen Tagesdosis von 2 x 1 Dragee Venopyronum zwischen 100 und 10 000 Dragees (vergleiche Tabelle VIII).

3. "Latenzzeit" und "symptomarmes Vorstadium"

Als Latenzzeit wurde die Zeit zwischen der ersten Einnahme von VPD und dem Auftreten der ersten diskreten PLE-charakteristischen Symptome definiert.
Zwischen diesem Zeitpunkt und dem akuten Ausbruch der PLE-Vollsymptomatik fiel bei 22 Patienten ein "symptomarmes Vorstadium" auf, welches zwischen 14 Tagen und 24 Monaten dauerte.

Das Symptomenbild dieses Vorstadiums ist in Tabelle IX zusammengefaßt: subfebrile Temperaturen waren das häufigste Frühsymptom, gefolgt von Gliederschmerzen und katarrhalischen Beschwerden. Bei 19 von 38 Patienten bestand eine Varicosis.

Bei 6 Patienten setzte die akute Vollsymptomatik des PLE-Syndroms direkt ohne ein solches beschwerdearmes Vorstadium ein.

Tabelle VIII: Zeitdauer der VPD-Einnahme und Menge der eingenommenen Dragees bis zum Auftreten der ersten Symptomatik eines PLE-Syndroms (Latenz)

Patient (n = 20)	Zeitdauer der Einnahme in Monaten	VPD Gesamtmenge
1) Au.G.	60	5 400
2) Ba.W.	60	5 400
3) Ba. E.	72	8 640
4) Be.M.	18	1 620
5) Bö.E.	48	150
7) Ca.C.	24	2 160
6) Br.H.	18	1 620
8) Di.F.	36	3 240
11) Fl.H.	24	2 160
13) Gä.H.	60	5 400
16) Ha.H.	72	6 400
20) Ka.A.	120	10 800
22) Kl.E.	10	540
24) La.L.	2	180
23) Kö.G.	12	1 080
25) Ma.H.	120	10 800
34) Ri.G.	21	1 890
35) Sch.H.	18	1 620
37) Sch.B.	6	180
45) Zi.H.	2	20
Mittelwerte:	40.15	3 465

Tabelle IX: Art und Häufigkeit der Symptome im prä-akuten Stadium des Pseudo-LE-Syndroms (n = 20 Patienten)

Beschwerden	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in Prozent
Temperaturerhöhung	16	80
Gliederschmerzen	11	55
Katarrhalischer, "grippaler" Infekt	10	50
Schwäche und Abgeschlagenheit	10	50
Thoraxschmerz		
Nachtschweiß		
Appetitlosigkeit	2	10
Abdominalbeschwerden		
Herzbeschwerden		
Gewichtsabnahme	1	5
Übelkeit		

4. Klinik der Akutphase des PLE-Syndroms

Die durchschnittliche Dauer der stationären Behandlung beim akuten PLE-Syndrom betrug bei dem untersuchten Patientenkollektiv etwas über 2 Monate; der kürzeste stationäre Aufenthalt dauerte 4 Wochen, der längste 5 Monate.

Wie die retrospektive Auswertung der von 38 Patienten verfügbaren Krankenunterlagen ergab, ging das subjektive Beschwerdebild in der Akutphase mit einem schweren allgemeinen Krankheitsgefühl, Atemnot bei atemabhängigen Thoraxschmerzen und katarrhalischen Erscheinungen einher.

Nicht selten wurden angina-pectoris-ähnliche Herzbeschwerden, Rückenschmerzen sowie unklare Oberbauchbeschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen angegeben; drei Patientinnen litten unter depressiven Verstimmungen. In der Tabelle X ist die Häufigkeit der subjektiven Beschwerden zusammengestellt.

Tabelle X: Art und Häufigkeit der subjektiven Beschwerden im akuten Stadium des Pseudo-LE-Syndroms (n = 38 Patienten)

Beschwerden	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in Prozent
Allgemeines Krankheitsgefühl	25	66
Dyspnoe/Tachypnoe	17	45
Thoraxschmerzen	10	26
Bronchitis	9	24
Katarrhalische Beschwerden	8	21
Pectanginöse Beschwerden	6	16
Rückenschmerzen	5	13
Oberbauchbeschwerden	4	11
Depressive Verstimmung	3	8
Übelkeit und Erbrechen	2	5
Durchfälle	2	5

Häufigste klinische Befunde in der akuten Phase der Erkrankung waren die rezidivierenden Fieberschübe mit Temperaturen zwischen 39° und 40°, Pleuritiden und pneumonische Infiltrationen sowie Pericarditiden, gefolgt von Arthralgien und Myalgien (Tabelle XI).

Tabelle XI: Art und Häufigkeit der Symptome und der klinischen Befunde im akuten Stadium des Pseudo-LE-Syndroms (n = 38 Patienten)

Befunde	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in Prozent
Rezidivierende Fieberschübe	35	92
Pleuritis	26	68
Pericarditis	20	53
Arthralgien	18	47
Myalgien	12	32
Pneumonische Infiltrate	12	32
Hepatomegalie	11	29
Myocarditis	9	24
Raynaud-Phänomen	6	16
Splenomegalie	5	13
Gewichtsverlust	4	11
Lymphadenopathie	1	3
Exanthem	1	3
Neurologische Symptomatik	1	3

Bei einem Drittel der Patienten bestand eine Hepatomegalie; über eine Raynaud-Symptomatik klagten 6 Patienten. Neurologische Symptome, eine Lymphadenopathie sowie ein Exanthem fanden sich nur bei jeweils einem Patienten.

In 13 Fällen konnte eine Leberpunktion durchgeführt werden; die histologischen Untersuchungsbefunde sind in Tabelle XII zusammengestellt.

Tabelle XII: Histologische und laparaskopische Befunde bei Patienten mit PLE-Syndrom

Patient	Histologie	Laparaskopie
Ba.W.	"mäßige Leberzellverfettung und geringgradige Siderose"	Leberfibrose mit sekundärer Verfettung
Br.H.	"unspezifische reaktive Hepatitis mit geringgradiger Leberepithelverfettung"	Ø
Di.L.	"Fettleber mit geringer mesenchymaler Reaktion"	Ø
Ha.H.	"herdförmige klein- bis mitteltropfige Leberverfettung; geringe bis mäßige uncharakteristische Mesenchymreaktion"	Ø
Ha.W.	"normales Lebergewebe mit klein- bis mitteltropfige Verfettung"	Ø
Ma.H.	"Fibrose; Leberzellschaden mit Glykogenkernen"	Fibrose; umschriebene Perihepatitis, Perisplenitis
Ne.F.	"Lebergewebe ohne pathologische Veränderungen"	
Re.E.	"unauffälliges Lebergewebe"	Ø
Re.A.	"schwere diffuse, klein- bis mittel- und grobtropfige Leberverfettung mit geringfügiger mesenchymaler Reaktion	Ø
Ri.G.	"unauffälliges Lebergewebe"	Ø
Schu.B.	"geringfügige verstreutzellige Verfettung bei sonst normalem Lebergewebe"	Makroskopisch unauffälliger Befund
Sp.H.	"unauffälliges Lebergewebe"	Ø
We.I.	"großtropfige Leberzellverfettung mit Fettleberhepatitis"	Ø

Eine Leberzellverfettung, überwiegend gering- bis mäßiggradig ausgeprägt, in einem Fall aber auch schwereren Ausmaßes, wurde in 8 von 13 Bioptaten diagnostiziert.

5-mal war diese Leberzellverfettung von mesenchymalen Reaktionen im Sinne einer Fettleberhepatitis begleitet. Makroskopisch imponierte bei 2 von 3 durchgeführten laparaskopischen Untersuchungen der Befund einer Leberfibrose, einmal mit einer umschriebenen Perihepatitis und einer Perisplenitis.
Bei 4 Patienten wurden wegen des Verdachtes auf einen Lupus erythematodes disseminatus Muskel-Probeexzisionen entnommen und histologisch untersucht: in 2 Fällen fanden sich vereinzelt eingestreute, verschmälerte bis atrophische Fasern mit Verlagerung einzelner Kerne, jedoch ohne Vakuolisierung; typische Veränderungen im Sinne einer Myositis ließen sich nicht nachweisen. Einmal konnte histologisch eine unauffällige Skelettmuskulatur beschrieben werden; bei der Patientin Ma.H. lag eine unspezifische, granulierende Myositis mit Rundzellinfiltraten im Bereich des Perimysiums vor.

Eine Nierenbeteiligung im Sinne einer immunkomplexbedingten Nephritis konnte weder klinisch noch laborchemisch beobachtet werden.
Eine bei der Patientin Re.E. zum Ausschluß einer Lupusnephritis durchgeführte Nierenbiopsie war histologisch unauffällig mit zarten Glomerulaschlingen.
Bei 3 Patientinnen wurde ein EEG abgeleitet, wobei als einziger Befund in 2 Fällen ein verlangsamter alpha-Grundrhythmus auffiel.

Die laborchemischen Befunde beim akuten PLE-Syndrom sind in Tabelle XIII in der Reihenfolge ihrer bei 25 Patienten gefundenen Häufigkeit zusammengestellt.

Bei allen Patienten ging das akute Krankheitsbild mit einer mäßigen bis starken BSG-Erhöhung einher.

Tabelle XIII: Laborchemische Befunde bei 25 Patienten mit akutem Pseudo-LE-Syndrom

Laborbefunde	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in Prozent
BSG-Erhöhung	25	100
Hypalbuminämie (<54 rel.%)	20	80
α_2-Globulinerhöhung (>10 rel.%)	18	72
Leukozytose (>9000)	14	56
γ-Globulinerhöhung (>19 rel.%)	12	48
Hämoglobinabfall (<12 g%)	11	44
Serumeisenabfall (<60 µg%)	10	40
Linksverschiebung im Differentialblutbild	10	40
Lymphopenie (<23 %)	10	40
Febrile Proteinurie	8	32
Hypokaliämie (<3.8 mval)	7	28
GOT-Erhöhung	7	28
α_1-Globulinerhöhung (>6 rel.%)	6	24
Hypercholesterinämie	6	24
Pathologischer Bromsulfthaleintest	6	24
Eosinophilie (>4 %)	5	20
LDH-Erhöhung	5	20
HBDH-Erhöhung	5	20
Eingeschränkte Glukosetoleranz	5	20
Hypertriglyzeridämie	5	20
GPT-Erhöhung	4	16
Erniedrigte EBK	4	16
Mikrohämaturie	4	16
ß-Globulinerhöhung (>13 rel.%)	3	12

Eine Dysproteinämie war ebenfalls in fast allen Fällen nachweisbar, wobei besonders eine Erhöhung der α_2-Globuline auffiel. Die Immunglobulinfraktion war in der Hälfte der Fälle erhöht; allerdings waren nur in 5 Fällen die einzelnen Immunglobuline quantitativ bestimmt worden: 3 Patienten hatten eine erhöhte IgG-Fraktion, bei 2 Patienten war zusätzlich die IgM-Fraktion erhöht.

Eine Leukozytose fiel bei 58 % der Fälle auf. Im Differentialblutbild bestand in der akuten Phase bei 40 % der Patienten eine deutliche Linksverschiebung mit Lymphopenie. Eine deutliche Eosinophilie in Höhe von 6 % bis 12 % lag bei jedem 5. Patienten vor.

Zeichen einer Anämie fanden sich in Form eines Hämoglobinabfalls unter einen Wert von 12 g% in der Hälfte der Fälle und der Hämatokrit war in 60 % der Fälle unter einen Grenzwert von 38 % abgefallen.
Bei 31 % der Patienten war die Erythrozytenzahl unter 3.9 Millionen gesunken; das Serumeisen war in 40 % deutlich abgefallen und die Eisenbindungskapazität war in 16 % erniedrigt.

Häufiger war in der akuten Phase das Serumkalium erniedrigt (in 28 % der Fälle); eine Fettstoffwechselstörung bestand bei 6 von 25 untersuchten Patienten, wobei es sich in allen Fällen um eine Hypercholesterinämie, die in 5 Fällen mit einer Hypertriglyzeridämie kombiniert war, handelte.

Als Hinweis auf eine Leberparenchymschädigung bzw. eine Leberfunktionsstörung war bei 6 Patienten der Bromsulfthalein-Retentionstest pathologisch verändert; die GOT war in 28 % und die γ-GT in 36 % der untersuchten Fälle erhöht. Die Cholinesteraseaktivität war mit Werten zwischen 1.05 und 2.0 U/l passager deutlich erniedrigt.

Für eine renale Beteiligung bestand klinisch und laborchemisch kein Hinweis; so fand sich bei keinem Patienten eine Retention harnpflichtiger Substanzen. Bei 8 Patienten fielen lediglich eine leichte febrile Proteinurie und bei 4 Patienten eine passagere Mikrohämaturie auf.

Serologisch fanden sich bei allen Patienten antimitochondriale Antikörper. Dagegen waren antinukleäre oder andere Autoantikörper in der Akutphase in keinem Fall nachweisbar.

In einem Viertel der Fälle konnte das C-reaktive Protein nachgewiesen werden, der Rheumafaktor fiel in 20 % positiv aus, der Antistreptolysintiter war in 2 Fällen über 250 E erhöht und der indirekte Coombs-Test war zweimal positiv.

5. Therapie des akuten PLE-Syndroms

Die Tabelle XIV gibt die Art der Behandlung des akuten PLE-Syndroms bei den einzelnen Patienten wieder.
Die meisten, nämlich 26 von 34 Patienten,*) wurden mit Kortikosteroiden behandelt; zusätzlich erhielten 6 Patienten Azathioprin, 3 Patienten Tuberkulostatika und 9 Patienten bekamen gleichzeitig Antibiotika, Antirheumatika oder Antipyretika.
Die restlichen Patienten wurden allein antibiotisch oder antiphlogistisch therapiert; nur in einem Fall erfolgte gar keine medikamentöse Behandlung.

---

*) Nur bei 34 von 45 Patienten lagen präzise Angaben zur Therapie vor.

Tabelle XIV: Therapie des akuten PLE-Syndroms

	Digitalis	Antipyretika	Antibiotika	Antirheumatika	Tuberkulostatika	Kortikosteroide	Azathioprin (Imurek®)	Chloroquin (Resochin®)
2) Ba.W.	+	-	-	-	-	+	-	-
3) Ba.E.	-	-	+	+	+	+	-	-
4) Be.M.	-	-	+	-	-	+	-	-
5) Bö.E.	-	-	-	+	-	+	-	-
6) Br.H.	+	-	-	-	-	+	+	-
7) Ca.C.	-	-	-	-	-	-	-	-
9) Di.F.	-	-	+	+	-	-	-	-
11) Fl.H.	+	-	-	-	-	+	-	-
12) Gä.H.	-	+	-	+	-	+	+	-
13) Ge.H.	-	+	+	-	+	+	-	-
14) Gi.K.	-	-	-	-	-	+	-	-
15) Gi.H.	+	-	+	-	-	-	-	-
16) Ha.H.	+	-	+	-	-	-	-	-
17) Ha.W.	+	-	+	-	-	+	-	-
19) He.E.	-	-	-	+	-	-	-	-
20) Ka.A.	-	-	-	-	-	+	-	-
21) Ki.J.	+	-	+	-	+	-	-	-
22) Kl.E.	-	-	-	-	+	+	-	-
23) Kö.G.	+	-	-	-	-	+	+	-
25) Ma.H.	-	-	+	+	-	+	+	+
27) Mü.H.	+	-	+	-	-	-	-	-
28) Mu.B.	+	-	+	-	-	+	-	-
29) Ne.F.	-	-	+	-	-	+	+	-
32) Re.E.	-	-	+	+	-	+	-	+
33) Re.A.	+	-	-	-	-	+	-	-
34) Ri.G.	-	+	+	+	-	+	-	-
35) Sch.H.	+	-	+	-	-	+	-	-
36) Sch.L.	-	-	-	-	-	+	-	-
37) Sch.B.	+	-	-	-	-	+	-	-
38) Sp.H.	-	-	-	-	-	+	-	-
40) We.G.	-	-	-	-	-	+	-	-
42) We.I.	-	-	-	-	-	+	+	-
44) Ze.L.	+	+	+	-	-	-	-	-
45) Zi.H.	-	-	-	-	-	+	-	-

6. Befunde bei Rezidiven eines akuten PLE-Syndroms

Bei 33 Patienten konnte die Krankengeschichte retro- und prospektiv über mehrere Jahre, im Mittel über 9 1/2 Jahre, verfolgt werden.
Bei 16 Patienten kam es nach 2 bis 26 Monaten zu einem akuten Rezidiv des Pseudo-LE-Syndroms; nur bei einem Patienten betrug dieses Intervall 90 Monate.

Ein Zusammenhang zwischen der Exazerbation des Krankheitsbildes und der erneuten Einnahme von Venopyronum-Dragees konnte in 8 Fällen gesichert werden; bei 2 Patientinnen bestand ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der Steroiddauermedikation, der Einnahme von Irgapyrin, einem aminophenazonhaltigen Analgetikum, und dem Rezidiv. Bei 6 Patienten fehlten ausreichende Angaben, um einen solchen Zusammenhang herstellen zu können.
Zu einem zweiten Rezidiv nach erneuter Medikamenteneinnahme kam es bei 3 Patienten nach 8 bis 18 Monaten; nur bei einer Patientin (Re.E.) traten mehrere Schübe über insgesamt 6 Jahre auf: sie hatte nach der akuten Erkrankung im Jahre 1963 und nach 2 klinisch sehr milde verlaufenen Rezidiven in den Jahren 1964 und 1965 weiterhin VPD in einer Dosierung von 3 x 1 Dragee eingenommen.
Obwohl die Patientin unter einer Steroiddauermedikation mit 2 x 4 mg Delphicort stand, kam es zwischen 1965 und 1968 in Abständen von 4 - 6 Wochen, zeitweilig auch in wöchentlichen Abständen, zu Fieberschüben, die sich in der Regel durch eine akute Raynaud-Symptomatik ankündigten. Begleitend traten Gelenkbeschwerden auf; die BSG war zur selben Zeit beschleunigt. Seit 1969, nach Aussetzen der VPD-Einnahme, befindet sich auch diese Patientin klinisch in der Remission.

Im allgemeinen verliefen diese Erst- und Zweitrezidive mit einer milden klinischen Symptomatik, wie aus der Tabelle XV hervorgeht. Bei 9 Patienten kam es allerdings zu schweren Exazerbationen eines PLE-Syndroms mit Pleuritis, Pericarditis und jeweils einmal mit einer Myocarditis und einer Pneumonie. Die Laborwerte waren ebenfalls in PLE-charakteristischer Weise verändert. In 3 Fällen fehlten detaillierte Angaben über die Symptomatik des Rezidivs.

7. Nachuntersuchung von PLE-Patienten in der Vollremission

Im Oktober 1977, 2 1/2 Jahre nachdem das Medikament aus dem Handel gezogen worden war, konnten 30 der 45 Patienten erneut befragt werden:
In keinem Fall war es zu einem spontanen Schub der Erkrankung gekommen. Ein Drittel der Patienten gab auf Befragen jedoch diskrete Gelenkbeschwerden an. Ein weiteres Drittel klagte über Kreislaufbeschwerden und pectanginöse Beschwerden (Tabelle XVI).

Eine bei den nachuntersuchten Patienten erhobene Medikamentenanamnese ergab, daß nur noch eine Patientin (Fl.H.) unter einer Steroiddauermedikation mit 10 mg Prednisolon pro die stand.
3 Patienten gaben an, von Zeit zu Zeit noch Analgetika (Avamigran, Dolomin und Dolo-Neurobion) wegen migräneartiger Kopfschmerzen, Ischialgien und Gelenkbeschwerden eingenommen zu haben. Diese Präparate wurden offensichtlich gut vertragen.

2 Patientinnen hatten nach i.V. Applikation von Butazolidin bzw. Dolo-Buscopan (Pat. Di.F. und La.L.) Übelkeit, Thoraxschmerzen und Gelenkbeschwerden in Schulter und Hüfte verspürt; zu einem merklichen Temperaturanstieg war es nicht gekommen. Eine Patientin (Mü.H.) wurde noch mit einem roßkastanienextrakthaltigen

Tabelle XV: Klinische Symptomatik bei akutem PLE-Rezidiv

Patienten		Allgemeines Krankheitsgefühl	Fieber	BSG-Erhöhung	Arthralgien/ Myalgien	Pleuritis	Perimyocarditis	
Au.G.	(1)	+	+	+	ø	ø	ø	
Ba.E.	(3)	+	+	+	ø	+	ø	
Br.H.	(6)	+	+	ø	+	ø	ø	
Di.F.	(9)	+	+	+	+	+	+	
Gä.H.	(12)	+	+	+	+	ø	ø	
Ha.W.	(17)	+	+	+	+	ø	ø	
He.C.	(18)	+	+	+	ø	+	+	
He.E.	(19)	+	+	+	ø	ø	ø	
Ka.A.	(20)	+	+	+	+	+	ø	
Ma.H.	(25)	+	+	+	+	ø	+	
Ne.F.	(30)	+	+	+	+	ø	ø	+)
Re.E.	(31)	+	+	+	+	ø	ø	
Re.A.	(32)	+	+	+	ø	+	ø	
Sch.H.	(34)	+	+	+	ø	ø	+	
Sch.B.	(36)	+	+	+	ø	ø	ø	
Sp.H.	(37)	+	+	+	+	+	+	
Wa.G.	(38)	+	+	+	+	+	+	+)

+) anamnestische Angaben; Befundbericht lag nicht vor

Tabelle XVI: Art und Häufigkeit der Allgemeinbeschwerden nach Eintritt der Vollremission bei 30 nachuntersuchten PLE-Patienten

Beschwerden und Befunde	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in Prozent
Gelenkbeschwerden	9	30
Dyspnoe	5	17
Kreislaufstörungen	5	17
Muskelschmerzen	3	10
Pectanginöse Herzbeschwerden	3	10
Gelegentliches Fieber	2	7
Allgemeine Müdigkeit	2	7

Venenmittel (Praecivenin) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (Colfarit) als Aggregationshemmer behandelt. Über PLE-ähnliche Beschwerden klagte die Patientin nicht mehr.
Ein von 5 Patientinnen eingenommenes Digoxinpräparat wurde ebenso gut vertragen wie Zyloric, Neurotrat, Adalat, Novothyral und Paspertin.

8. Klinischer Verlauf von Medikamentenreexpositionen

Bei 5 Patientinnen wurde versucht, durch eine Reexposition mit 1 - 2 Dragees Venopyronum die Verdachtsdiagnose eines durch dieses Medikament ausgelösten PLE-Syndroms zu sichern. Dabei kam es in 4 Fällen innerhalb von 12 Stunden zu klinischen Symptomen eines leichten PLE-Schubes:
3 Patientinnen klagten über Gelenk- und Muskelschmerzen und reagierten mit Temperaturerhöhungen bis zu 40°; 2 Patientinnen hatten Kopfschmerzen, Augenbrennen sowie Übelkeit und fühlten sich krank.

Eine Patientin (Ze. L.) reagierte trotz anamnestisch gesicherter VPD-Einnahme nicht auf die erneute Gabe von einem Dragee Venopyronum.

Die Patientin Ka. A. wurde mit Venoruton, einem rutosidhaltigen Venenmittel, und dann mit den in VPD enthaltenen Substanzen in folgender Reihenfolge reexponiert:
zuerst mit Miroton, wodurch die Wirkung der in VPD enthaltenen herzwirksamen Glykoside geprüft werden sollte. Zweitens erfolgte eine Reexposition mit Venopyronum-Kapseln, die im Gegensatz zu den Dragees kein Analgetikum enthalten, und drittens mit Osadrin, um die Analgetikakomponente der VPD (Phenopyrazon) isoliert zu testen. Viertens wurde abschließend mit den VPD selbst noch einmal reexponiert. Die genaue Zusammensetzung der zur Reexposition verwendeten Präparate geht aus der Übersicht in Tabelle XVII hervor.

Auf die Einnahme von Venoruton, Miroton und Venopyronum-Kapseln folgte keine Reaktion; dagegen klagte die Patientin etwa 12 Stunden nach Einnahme von Osadrin über Gelenkbeschwerden an den Finger- und Handgelenken.

Tabelle XVII: Übersicht über die zur Reexposition verwendeten Präparate[+)]

VENORUTON 300:	0-(ß-Hydroxyaethyl)-rutoside	0.300 g
MIROTON-Tropfen:	Extr. Bulb. Scillae var. alb.	5000 MSE
	Extr. Fol. Convallariae	3125 MSE
	Extr. Fol. Oleandri	5000 MSE
	Extr. Herb. Adonidis	5000 MSE
VENOPYRONUM-Kapseln:		
	Extr. Sem. Hippocast. spir. sicc.	0.350 g
	Extr. Bulb. Scill. spir. sicc.	15 MSE
	Extr. Fol. Convall. spir. sicc.	10 MSE
	Extr. Fol. Oleadr. spir. sicc.	15 MSE
	Extr. Herb. Adonid. spir. sicc.	15 MSE
	Rutin	0.100 g
VENOPYRONUM-Dragees:		
	1.4-Diphenyl-3.5-dioxopyrazolidin (Phenopyrazon)	0.200 g
	Extr. Hippocast. e sem. spir. sicc.	0.020 g
	Extr. Bulb. Scill. var. alb.	15 MSE
	Extr. Fol. Convall.	10 MSE
	Extr. Fol. Oleandr.	15 MSE
	Extr. Herb. Adonid.	15 MSE
OSADRIN:	1.4-Diphenyl-3.5-dioxopyrazolidin (Phenopyrazon)	0.125 g
	Aminophenazon	0.125 g
	p-Aminobenzoesäure	0.025 g

[+)] die angegebenen Mengen beziehen sich auf jeweils eine Kapsel, ein Dragee bzw. 100 g Tropfen

Nach der Gabe von Venopyronum-Dragees reagierte die Patientin wiederum mit Gelenkbeschwerden und Muskelschmerzen, jedoch nicht mit einem Temperaturanstieg.

II IMMUNOLOGISCHE BEFUNDE BEIM PSEUDO-LE-SYNDROM

1. Antimitochondriale Antikörper (AMA)

1.1 Verhalten antimitochondrialer Antikörper im Verlauf der Erkrankung

Die Antikörpertiter wurden alle an einem Tag unter gleichen Bedingungen in der qualitativen Komplementbindungsreaktion mit Hilfe des über Gradienten gereinigten PLE-Antigens bestimmt.
Die Ergebnisse der Titerbestimmungen in 139 Seren aus Phasen unterschiedlicher Krankheitsaktivität sind in Tabelle XVIII zusammengestellt.

Tabelle XVIII: Titerbestimmung in 139 PLE-Seren: Korrelation der Titerhöhe mit der Krankheitsaktivität

AMA - TITER		KRANKHEITSAKTIVITÄT		
		Akutphase (n = 20)	beg. Remission (n = 48)	Vollremission (n = 71)
hoch titrig	1/2000 - 1/20 000	12 [60%]	13 [27%]	5 [7%]
mittel titrig	1/256 - 1/1000	6 [30%]	23 [48%]	20 [28%]
nieder titrig	1/16 - 1/128	2 [10%]	12 [25%]	42 [59%]
negativ	Ø	Ø	Ø	4 [6%]
$\overline{S.I.F}$		0.11 [± 0.14]	0.48 [± 0.21]	0.66 [± 0.28]

20 Seren von 18 Patienten mit akutem PLE-Syndrom wurden getestet. 12 dieser Seren hatten hohe Antikörpertiter zwischen 1 : 2000 und 1 : 20 000, mittelhohe Titer zwischen 1 : 256 und 1 : 1000 fanden sich in 6 Seren und in 2 Seren waren niedrige Antikörpertiter von 1 : 128 nachweisbar.
Ferner wurden 48 Seren von 16 Patienten in der Remissionsphase, die noch über diskrete Gelenkbeschwerden klagten und eine leichte BSG-Erhöhung hatten, untersucht. 13 Seren waren mit Titern zwischen 1 : 2000 und 1 : 20 000 noch stark positiv, 23 Seren hatten mittelhohe Antikörpertiter von 1 : 256 bis 1 : 1000, in 12 Seren konnten nur noch Titer bis 1 : 128 bestimmt werden. Die Bestimmung der antimitochondrialen Antikörper in 71 Seren von 23 beschwerdefreien Patienten in der Vollremission erbrachte in 42 Seren niedrige Titer bis 1 : 128, in 20 Seren lagen die Titer zwischen 1 : 256 und 1 : 1000; nur 5 Seren hatten höhere Titer von 1 : 2000 und 1 : 4000 und in 4 Seren ließen sich keine AMA mehr nachweisen.

Wie in Abbildung 8 dargestellt, konnte das Verhalten antimitochondrialer Antikörper nach akuter Erkrankung bei 23 Patienten im Verlauf über einen Zeitraum von 7 bis 62 Monaten untersucht werden; die mittlere Beobachtungsdauer betrug 32.7 Monate.

Die AMA-Titer fielen, nachdem die Einnahme von VPD beendet worden war, deutlich ab; nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 35.4 Monaten waren 61 % der Patienten antikörpernegativ. Eine Patientin (Di.F.) war trotz fehlender Symptomatik und ohne erneute VPD-Einnahme über 5 Jahre AMA-positiv; bei einer anderen Patientin (Zi.H.) waren schon nach 7 Monaten keine Antikörper mehr nachweisbar.
Bei 2 Patienten persistierten niedrige Antikörpertiter über 50 Monate bis hin zum Abschluß der vorliegenden Studie.

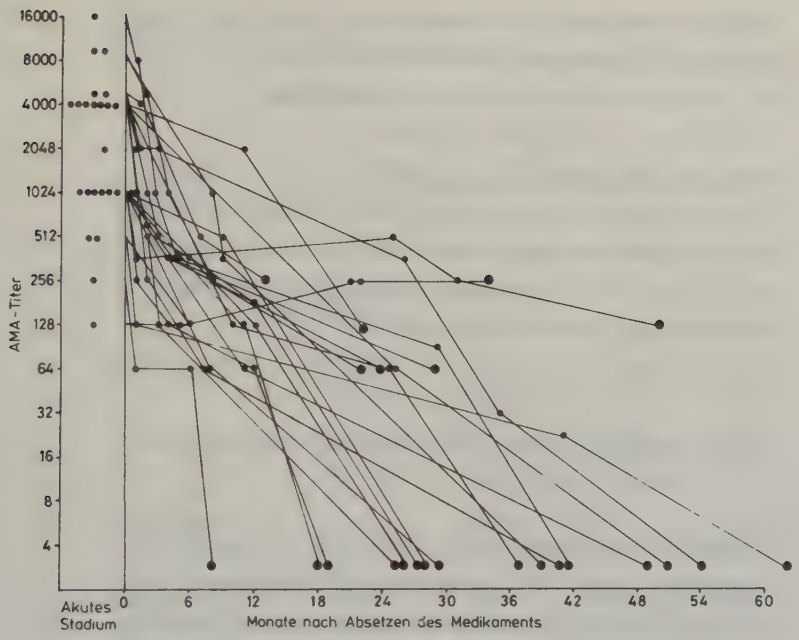


Abb. 8: Verhalten der AMA-Titer bei 23 Patienten im zeitlichen Verlauf

Die Dauer der Antikörperpersistenz war nicht von der Höhe der Ausgangstiter abhängig; korreliert wurden hierfür die AMA-Titer aus der akuten Phase mit dem Titerabfall. Zwischen hohen und niedrigen Antikörpertitern in der Akutphase ergaben sich in Bezug auf den mittleren Antikörperabfall im Monat keine Unterschiede.
Dagegen bestand eine deutliche Abhängigkeit des Titerabfalls von der Dauer der Latenzzeit, das heißt von der Einnahmedauer von VPD vor Beginn der akuten Symptome.

Bei Latenzzeiten unter 12 Monaten betrug der mittlere monatliche Titerabfall 1 1/2 Titerstufen; bei Latenzzeiten von mehr als 12 Monaten fielen die Titer nur um 1 Stufe im Monat, was dem mittleren Titerabfall des Gesamtkollektivs entsprach.
Dieser Zusammenhang läßt sich am Krankheitsverlauf der Patientin Zi.H. gut demonstrieren: die Patientin hatte schon nach Einnahme von 20 bis 30 Dragees Venopyronum innerhalb von 2 Monaten eine akute PLE-Symptomatik entwickelt und war 7 Monate nach der akuten Phase schon wieder antikörpernegativ.

1.2 Abhängigkeit der AMA-Titer von der Verfügbarkeit von Venopyronum-Dragees

Bei 28 PLE-Patienten wurden im Mai 1975, zu dem Zeitpunkt, als das Präparat vom Hersteller aus dem freien Handel genommen wurde, die antimitochondrialen Antikörpertiter bestimmt, um auf diese Weise den Zusammenhang zwischen VPD-Verfügbarkeit und AMA-Titer prospektiv verfolgen zu können. Die Ergebnisse dieser Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren sind in der Tabelle XIX zusammengefaßt.

Zum Zeitpunkt, als das Präparat aus dem Handel genommen wurde, hatten noch 10 Patienten hohe AMA-Titer über 1 : 2000, bei 12 der 28 Patienten ließen sich mittelhohe Titer zwischen 1 : 256 und 1 : 1000 und bei 5 Patienten niedrige Titer von 1 : 128 und darunter nachweisen. Einer der Patienten hatte zu diesem Zeitpunkt bereits keine Antikörper mehr.
Ein Jahr später konnten bei 16 von 23 Patienten dieses Kollektivs nur noch niedrige Antikörpertiter bis 1 : 128 nachgewiesen werden; 3 Patienten waren AMA-negativ.
Nur 4 Patienten hatten noch hohe Titer zwischen 1 : 256 und 1 : 1000.

Tabelle XIX: AMA-Titerverhalten und Verfügbarkeit von Venopyronum-Dragees: Titerabfall in Abhängigkeit von der Zeit nach Zurücknahme des Präparates

Titerhöhe	Zeitpunkt (Monate nach Zurücknahme von VPD)			
	0	12	18	30
1/ 2000 - 1/20 000	10/28 (35.7 %)	0/28	0/28	1/28 (3.6 %)
1/256 - 1/1000	12/28 (42.9 %)	4/28 (14.3 %)	4/28 (14.3 %)	2/28 (7.1 %)
1/16 - 1/128	5/28 (17.9 %)	16/28 (57.1 %)	4/28 (14.3 %)	7/28 (25.0 %)
AMA-negativ	1/28 (3.6 %)	3/28 (10.7 %)	12/28 (42.9 %)	16/28 (57.1 %)
keine Angaben	0/28	5/28 (17.9 %)	8/28 (28.6 %)	2/28 (7.1 %)

Ein halbes Jahr später, also 18 Monate nach Zurücknahme der Venopyronum-Dragees, konnten bei 20 Patienten die AMA-Titer erneut bestimmt werden: 8 Patienten hatten Titer von 1 : 16 bis 1 : 1024. Bei 12 Patienten ließen sich keine Antikörper mehr nachweisen.
Nach weiteren 12 Monaten wurden 26 der ursprünglich 28 Patienten nachuntersucht. Nur ein Patient hatte einen relativ hohen Antikörpertiter von 1 : 2000, zwei weitere Patienten wiesen Titerhöhen von 1 : 256 auf.
Der Rest, nämlich 16 Patienten, waren antikörpernegativ; das entsprach 57 % des Kollektivs im Gegensatz zu nur 4 % bei Beginn der Untersuchung.

1.3 Verhalten der AMA-Titer bei Rezidiven eines PLE-Syndroms

Bei der Analyse der Krankenakten konnten bei 17 Patienten retrospektiv akute PLE-Rezidive erfaßt werden, wobei der Zusammenhang mit einer erneuten VPD-Einnahme bei 9 Patienten anamnestisch gesichert werden konnte.

Bei 7 Patienten standen Seren aus der Zeit vor und nach dem Rezidiv zur Verfügung; bei 5 weiteren Patienten konnten die AMA-Titer nur nach dem akuten Rezidiv bestimmt werden.
In Abbildung 9 und Tabelle XX sind die Antikörpertiter vor und nach dem Rezidiv dargestellt: frühestens 2 Wochen und spätestens 5 Monate nach der klinischen Exazerbation konnten bei allen 12 Patienten relativ hohe AMA-Titer zwischen 1 : 1000 und 1 : 20 000 bestimmt werden.

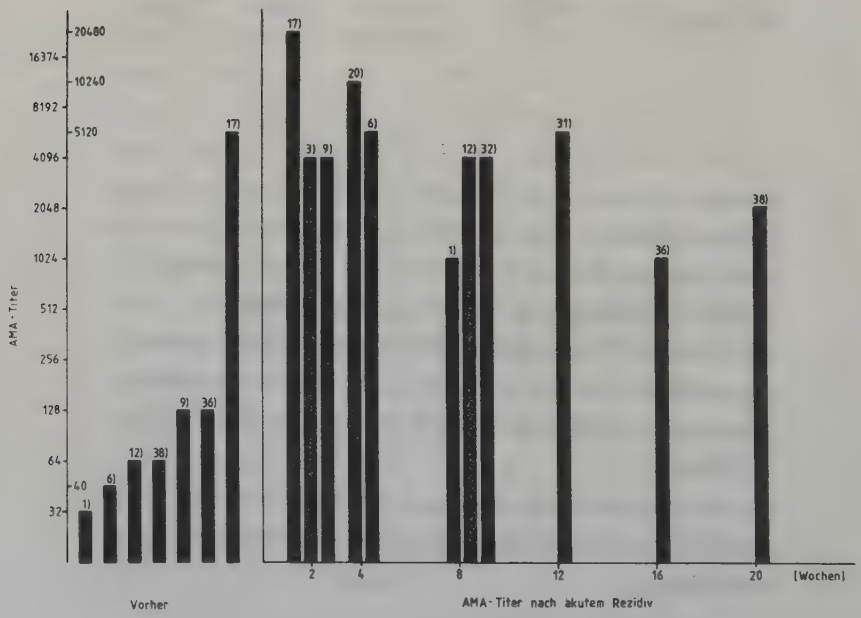


Abb. 9: AMA-Titer vor und nach akutem PLE-Rezidiv

belle XX: Akute Rezidive des PLE-Syndroms AMA- und SIF-Verhalten beim akuten Rezidiv

ienten		Beschwerde-freies Inter-vall in Monaten	AMA-Titer vorher	AMA-Titer nachher	SIF vorher	SIF nachher	Intervall nach Rezidiv (Monate)	Gesicherter Zusammenhang mit erneuter Medikamenteneinnahme
.G.	(1)	12	1 : 32	1 : 1000	0.46	0.35	2	VPD 3 x 1 Dragee "über mehrere Tage"
.E.	(3)	26	---	1 : 4000	--	0.42	1/2	VPD 1 x 1 Dragee "unregelmäßig"
.H.	(6)	21	1 : 40	1 : 5120	0.40	0.01	1	VPD 3 x 1 Dragee "einmalig"
.F.	(9)	10	1 : 128	1 : 4000	0.45	0.28	1/2	?
a.H.	(12)	26	1 : 64	1 : 4000	0.09	0.02	2	VPD 3 x 1 Dragee "über 14 Tage"
a.W.	(17)	9	1 : 5120	1 :20480	--	--	1/2	Irgapyrin und Fiobrol
e.C.	(18)	12	---	---	--	--	-	?
e.E.	(19)	21	---	---	--	--	-	?
a.A.	(20)	10	---	1 :10000	--	0.04	1	VPD 1 x 1 Dragee "über 4 Wochen"
a.H.	(25)	90	---	---	--	--	-	?
e.F.	(30)	3	---	---	--	--	-	?
e.E.	(31)	28	---	1 : 5120	--	--	3	VPD 3 x 2 Dragee "über 4 Wochen"
e.A.	(32)	11	---	1 : 4000	--	--	2	VPD "über unbekannten Zeitraum"
ch.H.	(34)	2	---	---	--	--	-	?
ch.B.	(36)	7	1 : 128	1 : 1000	0.58	0.18	4	Irgapyrin
o.H.	(37)	12	---	1 : 4000	--	0.002	2	VPD "nach insgesamt 30 Dragees"
Va.G.	(38)	12	1 : 64	1 : 2000	0.29	0.71	5	VPD "nach Einnahme mehrerer Dragees"

Nur in einem Fall (Pat. Schu. B.) konnte der Ausgangstiter unmittelbar vor dem Rezidiv bestimmt werden, bei den anderen Patienten waren die Titer letztmalig bis zu 12 Monate vorher bestimmt worden.

Alle Patienten hatten vor dem erneuten Krankheitsausbruch niedrige AMA-Titer zwischen 1 : 32 und 1 : 128, nur bei der Patientin Ha. W. lag ein hoher Ausgangswert mit 1 : 5000 vor. Die Patienten Ha. W. und Schu. B. hatten unmittelbar vor dem Rezidiv Irgapyrin eingenommen.

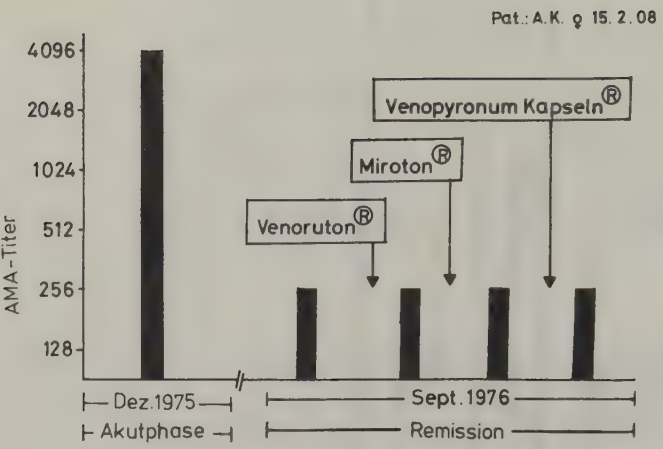
1.4 Verhalten der AMA-Titer nach Medikamentenreexposition

Bei 5 Patienten wurden, wie bereits oben beschrieben, 1 bis 2 Monate, in einem Fall auch nach 13 Monaten, Reexpositionen mit Venopyronum-Dragees durchgeführt.
Bei den Patienten Zi. H. und Ka. A. konnten die AMA-Titer vor und nach der Reexposition verglichen werden. In beiden Fällen kam es zu einem deutlichen Titeranstieg (Tabelle XXI).
Von den 3 anderen Patienten lagen keine vorher entnommenen Serumproben vor: 5 Tage nach der Reexposition waren Antikörpertiter zwischen 1 : 320 und 1 : 1280 nachweisbar.

Bei der Patientin Ka. A. wurden nacheinander mit den in VPD enthaltenen Substanzen Reexpositionen durchgeführt. Der zeitliche Ablauf dieser Untersuchungen und das Verhalten der antimitochondrialen Antikörper sind in den Abbildungen 10 und 11 dargestellt.

abelle XXI: "Diagnostische Reexposition" mit Venopyronum-Dragees

atienten		Zeitpunkt nach Akut-erkrankung (Monate)	Dosis	AMA vorher	AMA nachher	SIF vorher	SIF nachher	Klinische Symptomatik (Stunden nach VPD-Einnahme)	
Bö.E.	(5)	1	1 x 1	---	1 : 1280	--	0.25	Allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Temperatur-erhöhung, Muskel- u. Gelenkschmerzen	(2)
He.E.	(19)	1	1 x 1	---	1 : 320	--	0.28	Temperaturerhöhung, Gelenkschwellung	(12)
Ka.A.	(20)	13	1 x 1	1 : 1000	1 : 4000	0.82	0.48	Muskel- und Gelenkschmerzen	(12)
Ze.L.	(42)	1	1 x 2	---	1 : 512	--	0.13	keine klinische Reaktion	(--)
Zi.H.	(43)	2	1 x 2	1 : 256	1 : 512	0.75	0.03	Temperaturerhöhung, Kopfschmerz, Augenbrennen	(12)



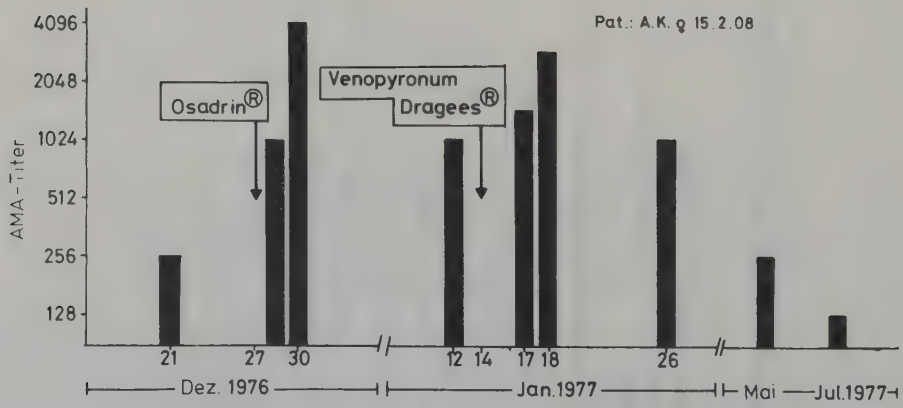


Abb. 10 und 11: Verhalten der AMA-Titer nach Reexposition mit VPD und deren Einzelkomponenten

Durch die Einnahme von Venoruton, Miroton und Venopyronum-Kapseln konnte keine AMA-Bildung induziert werden: gegenüber dem Ausgangswert von 1 : 256 blieben die Antikörpertiter unverändert.
Dagegen kam es nach Einnahme des phenopyrazon- und aminophenazonhaltigen Osadrin innerhalb von 36 Stunden zu einem deutlichen AMA-Titeranstieg von 1 : 256 auf 1 : 4000.

Zu einem Zeitpunkt, da die Antikörper wieder auf einen Titer von 1 : 1000 abgefallen waren, wurde eine letzte Reexposition mit Venopyronum-Dragees durchgeführt: der Antikörpertiter stieg wiederum innerhalb von 36 Stunden auf 1 : 4000 an.
Bei einer Kontrolle der AMA nach 2 Monaten war der Titer wieder auf 1 : 128 abgefallen.

1.5 Nachweis von Autoantikörpern in der Vollremission

Im Oktober 1977 wurden 30 Patienten abschließend untersucht. In 9 Fällen konnten antimitochondriale Antikörper sowohl im Immunfluoreszenztest als auch in der Komplementbindungsreaktion unter Verwendung von gereinigtem Antigen nachgewiesen werden. Die Titer schwankten zwischen 1 : 64 und 1 : 256, nur bei der Patientin MÜ.H. fand sich noch ein höherer Antikörpertiter mit 1 : 2000; diese Patientin nahm zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch ein rutin- und roßkastanienextrakthaltiges Venenmittel in Kombination mit Acetylsalicylsäure ein (Praecivenin und Colfarit).
Keiner der Patienten mit positiven AMA hatte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch charakteristische Beschwerden im Sinne eines PLE-Syndroms.

Vergleicht man die im Mai 1975 erhobenen fluoreszenzserologischen Befunde mit denen vom Oktober 1977, so fällt auf, daß jetzt im Gegensatz zur Erstuntersuchung, bei der nur in einem Fall antinukleäre Antikörper nachgewiesen werden konnten, 23 % der Patienten eine schwache Kernfluoreszenz aufwiesen.
Bei 2 Patienten fanden sich ferner Antikörper gegen Gefäßendothel. Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) oder andere Autoantikörper waren allerdings nicht zu beobachten (Tabelle XXII).

Tabelle XXII: Immunfluoreszenzserologischer Nachweis von Autoantikörpern beim Pseudo-LE-Syndrom

Autoantikörper gegen	Häufigkeit	
	1975 n = 28	1977 n = 26
Mitochondrien	27	9
Kerne	1 x)	6 y)
Glatte Muskulatur	0	0
Gefäßendothel	0	2

x) isoliert - 3 Jahre vorher antimitochondriale Antikörper

y) isoliert in 4 Fällen - kombiniert mit antimitochondrialen Antikörpern in 2 Fällen

2. Seruminhibitionsfaktoren (SIF)

Immunsuppressive Faktoren, die die Stimulation normaler Spenderlymphozyten unterdrücken können, wurden sowohl im Ablauf von Viruserkrankungen und Autoimmunkrankheiten als auch bei Tumorerkrankungen nachgewiesen. Eine prognostische Relevanz dieser Faktoren scheint vor allem für die Virushepatitis zu bestehen. Aus diesem Grunde schien es interessant zu prüfen, ob sich aus der Bestimmung solcher Seruminhibitionsfaktoren beim PLE-Syndrom prognostische Rückschlüsse ziehen lassen.

2.1 Nachweis von Seruminhibitionsfaktoren im Verlauf des Pseudo-LE-Syndroms

Der Einfluß von 20 Seren von 18 Patienten aus der akuten Phase, auf die Stimulierbarkeit normaler Spenderlymphozyten wurde hierzu getestet, wobei ein mittlerer Inhibitionsindex von 0.11 gefunden wurde (Abb. 12).
Die 48 Seren von 16 Patienten in der beginnenden Remission inhibierten die Spenderlymphozyten mit einem Index von 0.48, während in den Seren der 23 Patienten aus der Vollremission mit 0.66 ein Index im unteren Normbereich bestimmt werden konnte.

In Abbildung 13 wurden bei den gleichen Patienten die AMA-Titer mit der SIF-Aktivität korreliert; bei hohem Antikörpertiter war auch die SIF-Aktivität mit einem mittleren Index von 0.24 deutlich nachweisbar.

Seren mit einem mittleren Antikörpertiter zwischen 1 : 256 und 1 : 1000 hemmten deutlich mit einem mittleren Index von 0.36; Seren mit niedrigen AMA-Titern hemmten im Mittel nur schwach mit einem Index von 0.43.

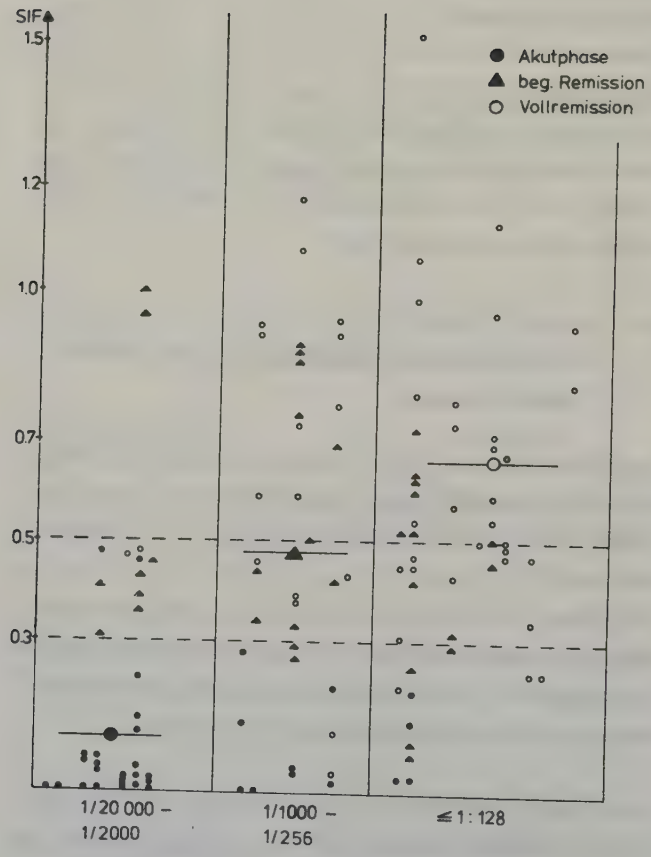


Abb. 12: AMA-Titer und SIF-Aktivität in Abhängigkeit von der Krankheitsphase

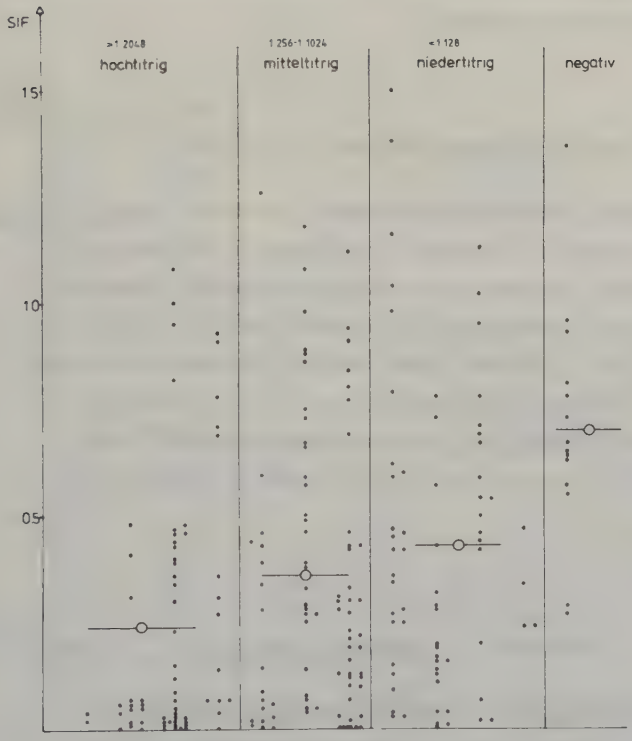


Abb. 13: SIF-Aktivität und AMA-Titerhöhe

Seren von PLE-Patienten, bei denen sich keine AMA mehr nachweisen ließen, hatten keinen pathologischen Inhibitionsindex mehr: mit einem Index von 0.7 lag die Hemmung der PHA-induzierten Lymphozytenstimulation im unteren Normbereich.
Es bestand eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der Höhe der AMA-Titer, dem Ausmaß der seruminhibitorischen Aktivität und der Akuität des Krankheitsbildes.

2.2 SIF-Verhalten nach Rezidiven des PLE-Syndroms

Bis maximal 2 Monate nach akutem Rezidiv konnten bei 7 von 16 Patienten jeweils eine Serumprobe auf inhibitorische Aktivitäten untersucht werden: die Hemmung der Lymphozytenstimulation zeigte nach dem Rezidiv einen mittleren Inhibitionsindex von 0.12 ($\pm$ 0.16), während die bis zu 9 Monaten vor der klinischen Exazerbation bestimmten Seruminhibitionsfaktoren einen Index von 0.36 ($\pm$ 0.16) aufwiesen (vergleiche Tabelle XX). Diese Zunahme der seruminhibitorischen Aktivität bei akutem Rezidiv des PLE-Syndroms ist statistisch signifikant.

2.3 SIF-Verhalten nach Medikamentenreexposition

Bei den oben erwähnten 5 reexponierten Patienten konnten 2 bis 5 Tage nach der Reexposition die Seruminhibitionsfaktoren bestimmt werden (siehe Tabelle XXI): der mittlere Inhibitionsindex betrug 0.17 ($\pm$ 0.12).
Bei 2 Patienten wurden bereits vor Reexposition die Hemmfaktoren bestimmt. Sie lagen mit Werten um 0.79 ($\pm$ 0.05) im Normbereich.

3. Darstellung einzelner charakteristischer PLE-Verläufe

In den folgenden Abbildungen (Abb. 14, 15 und 16) sind 3 typische PLE-Verläufe gezeichnet, um den Zusammenhang zwischen der Klinik, dem Verhalten der antimitochondrialen Antikörper und der Aktivität der Seruminhibitionsfaktoren zu veranschaulichen.

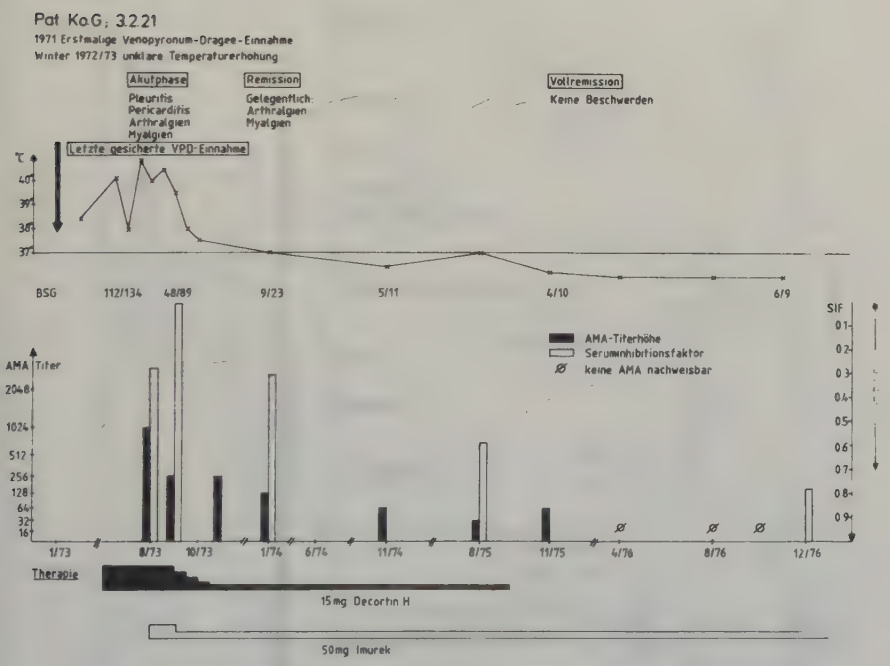


Abb. 14: AMA- und SIF-Verhalten bei PLE-Erkrankung (Verlaufsbeobachtung)

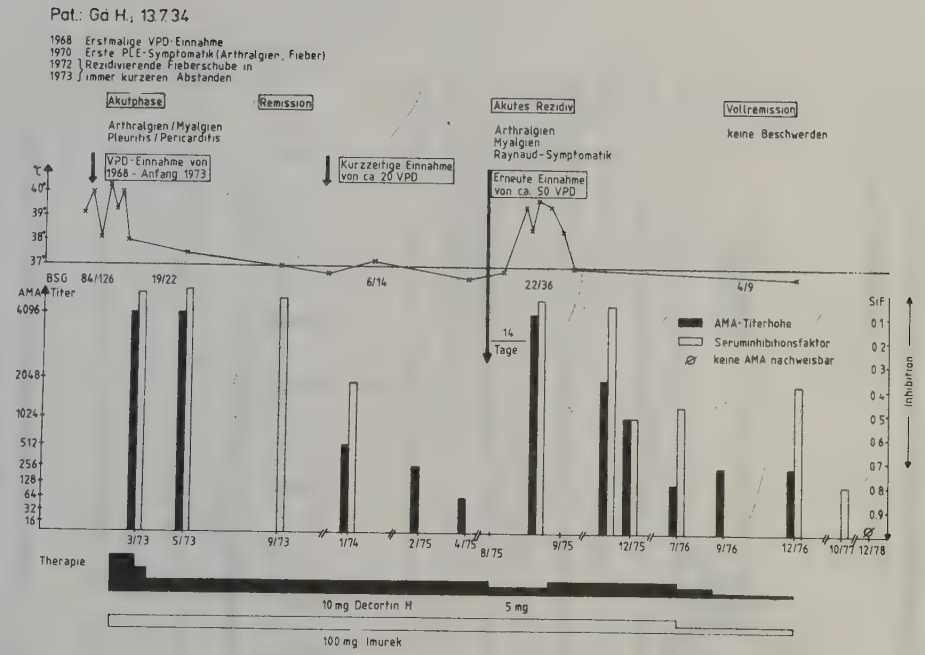


Abb. 15: AMA- und SIF-Verhalten bei PLE Erkrankung mit flüchtigem Rezidiv nach einmaliger Einnahme einer therapeutischen VPD-Dosis (Verlaufsbeobachtung)

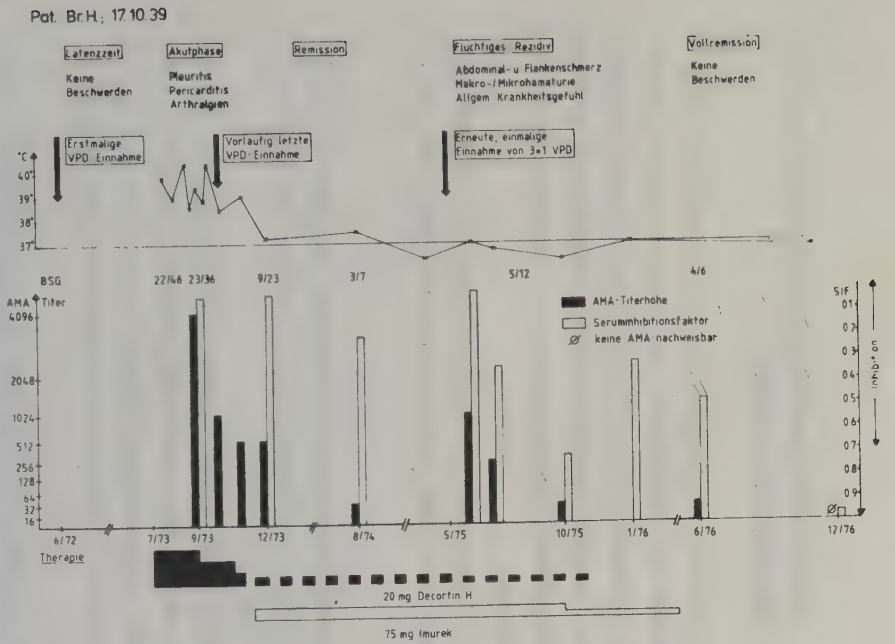


Abb. 16: AMA- und SIF-Verhalten bei PLE-Erkrankung mit akutem Rezidiv nach erneuter VPD-Einnahme über 14 Tage (Verlaufsbeobachtung)

4. Zellvermittelte Immunreaktionen beim Pseudo-LE-Syndrom

Die spezifische Lymphozytenstimulation wurde in 3- bzw. 6-tägigen Kulturansätzen (s. Methoden) bei 6 Patienten mit Pseudo-LE-Syndrom durchgeführt.

4.1 Nachweis einer spezifischen zellulären Sensibilisierung gegenüber Venopyronum-Dragees

Wie die Abbildung 17, in der die Ergebnisse der spezifischen Lymphozytenstimulation in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Sensibilisierung aufgetragen sind, zeigt, konnten 4 bis 12 Monate nach akuter Erkrankung sowohl mit metabolitenhaltigem Serum als auch mit Medikamentenüberständen Stimulationsergebnisse mit Indices zwischen 2 und 9 erzielt werden.
Mehr als 12 Monate nach der Akutphase ließen sich, von einem Fall abgesehen, keine Stimulationen mit einem Index über 2 mehr nachweisen.

Das Verhalten einer solchen zellvermittelten Immunreaktion gegen VPD konnte bei der Patientin Ka.A. im zeitlichen Verlauf verfolgt werden (Abb. 18).
Lymphozyten dieser Patientin konnten erstmals 10 Wochen nach akutem Krankheitsschub getestet werden. Durch die Inkubation mit VPD-Überständen und medikamentenhaltigem Serum ließ sich zu diesem Zeitpunkt eine 5- bis 9-fache Stimulation der Patientenlymphozyten erzielen.
Ein Jahr nach der akuten Erkrankung wurde die Patientin mit VPD reexponiert und 6, 14 und 150 Tage später erneut auf das Vorliegen einer spezifischen Sensibilität getestet.

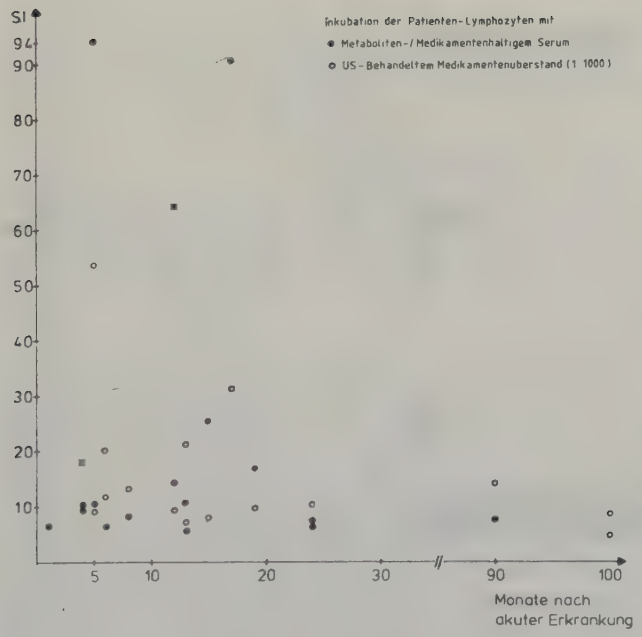


Abb. 17: Nachweis einer spezifischen Lymphozytenstimulierbarkeit durch VPD-Überstand bzw. VPD-haltiges Serum in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Sensibilisierung

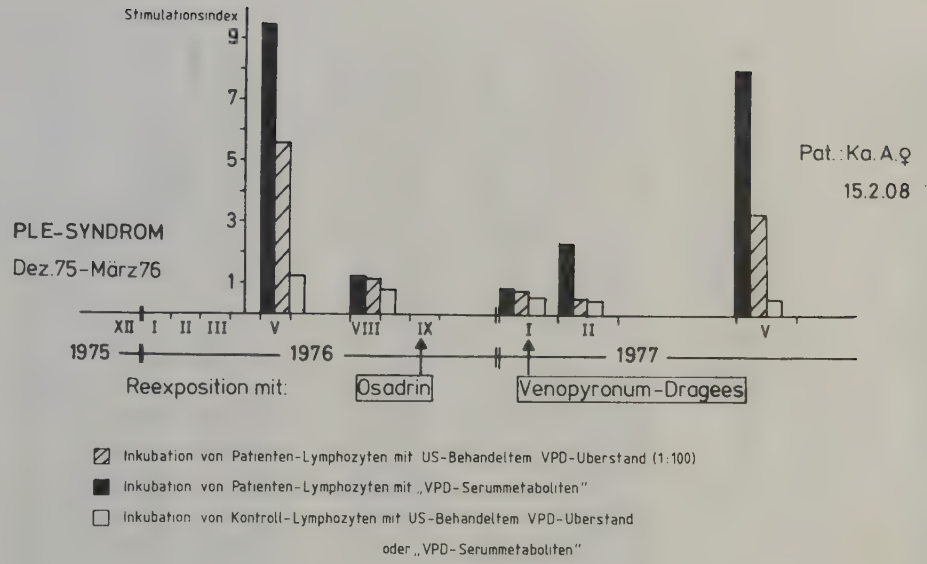


Abb. 18: Nachweis einer zellulären Sensibilisierung gegen VPD im zeitlichen Verlauf bei einer Patientin mit PLE-Syndrom

Während sich 6 Tage nach der Reexposition noch keine sensibilisierten Lymphozyten nachweisen ließen, konnte nach 14 Tagen ein Stimulationsindex von 2.3 erzielt werden. 5 Monate später konnte dann wiederum eine optimale in-vitro-Stimulation mit einem Index von 9.1 bei Verwendung von metabolitenhaltigem Serum als Antigen erzielt werden.

Bei der Patientin Gä.H., die im Spätsommer 1975 nach der Einnahme von ca. 50 Dragees Venopyronum bei gleichzeitiger Reduktion der Steroiddauermedikation (s.o.) an einem akutem PLE-Rezidiv erkrankte, konnten die Lymphozyten 12 Monate später untersucht werden. Die Stimulationsrate der peripheren Lymphozyten betrug zu diesem Zeitpunkt noch 6.2 ; 3 Monate später konnten immer noch sensible Lymphozyten mit einem Index von 2.6 erfaßt werden.

4.2 Nachweis einer spezifischen zellulären Sensibilisierung gegenüber Pyrazolon

Unter der Vorstellung, daß das in Venopyronum-Dragees enthaltene Phenopyrazon und nicht die anderen Bestandteile für die Auslösung des PLE-Syndroms verantwortlich war, - und dafür sprachen auch die oben beschriebenen Reexpositionsergebnisse - wurden die Lymphozyten von 2 Patienten mit Überständen des phenopyrazonhaltigen Medikaments Osadrin bzw. dem medikamentenhaltigen Serum stimuliert.

Vier Monate nach positiver Exposition mit Osadrin ließen sich die Lymphozyten der Patientin Ka.A. mit ultraschallbehandeltem Osadrin-Überstand stimulieren: der Stimulationsindex betrug 1.6. Bei Verwendung von Osadrin-haltigem Serum konnte eine Stimulationsrate von 3.7 erzielt werden. Fünf Monate nach erfolgter "Boosterung" durch eine therapeutische Dosis VPD konnten mit Osadrin als Antigen Stimulationsindices von 5.6 bzw. 6.1 erzielt werden (Abb. 19).

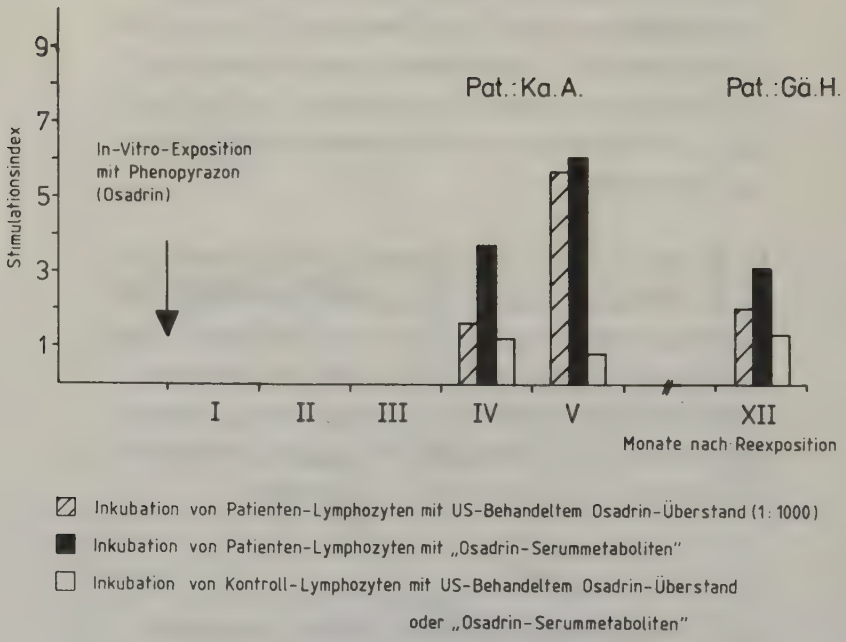


Abb. 19: Nachweis einer zellulären Sensibilisierung gegen ein phenopyrazonhaltiges Präparat (Osadrin) bei 2 Patientinnen mit PLE-Syndrom

Bei der Patientin Gä. H., die nie Osadrin eingenommen hatte, wurden Lymphozytenkulturen mit US-behandeltem Osadrinüberstand, mit metabolitenhaltigem Serum sowie mit beiden Antigensystemen zusammen angesetzt.
Mit reinem Medikamentenüberstand war die DNS-Syntheserate in der Kultur um etwa das Doppelte so hoch wie ohne diesen Zusatz.

Die alleinige Zugabe von medikamentenhaltigem Serum erbrachte keine eindeutige Stimulation; in Anwesenheit von metabolitenhaltigem Serum und Medikamentenüberstand konnte eine deutliche lymphozytäre Sensibilisierung gegen Osadrin mit einem Index von 3.1 demonstriert werden (Abb. 19).

5. Untersuchungen zur T-Zell-Funktion mit Hilfe von Mitogen-Dosiswirkungskurven

Zur Prüfung der Lymphozytenfunktion bei PLE-Patienten in der klinischen Remissionsphase wurden Dosis-Wirkungs-Untersuchungen mit den Mitogenen PHA und PWM bei 6 Patienten durchgeführt und die Ergebnisse mit denen eines gesunden Kontrollkollektivs (n = 30) verglichen.

Wie der Kurvenverlauf sowohl für das Mitogen PHA als auch für PWM zeigte (Abb. 20 und 21), verlief die Dosiswirkungskurve der PLE-Patienten im normalen Streubereich und war streckenweise sogar identisch mit der Kontrollkurve.

Im Vergleich mit der Dosiswirkungskurve von einem jungen Patienten mit gesichertem "intrinsic"-Immundefekt (Dysgammaglobulinämie vom IgM-Typ; Pat. S.A., geb. 16.12.58) fiel auf, daß die Dosiswirkungskurve in Richtung höherer Mitogendosen verschoben war und mit diesen Konzentrationen nur Stimulationsraten zu erreichen waren, die unterhalb des Streubereichs der Normalkurve und damit auch deutlich unterhalb der bei PLE-Patienten erreichten Werte lagen.

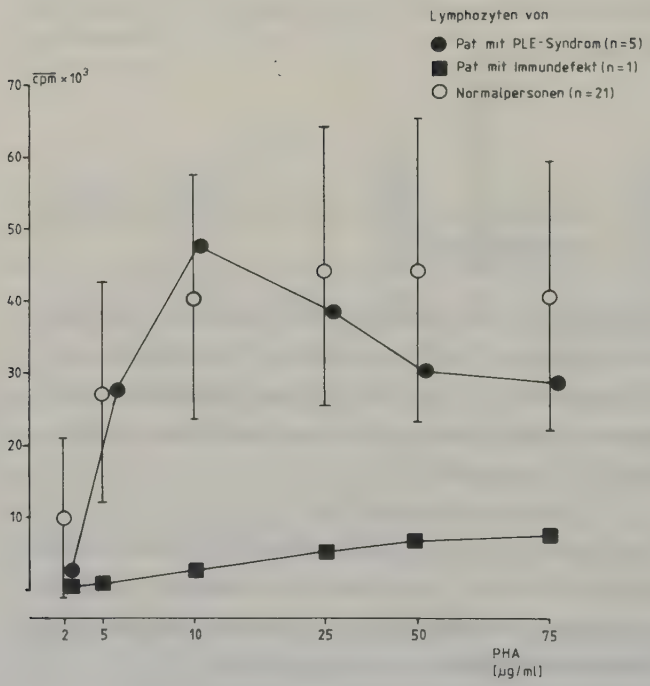


Abb. 20: Lymphozytenfunktionsprüfung beim PLE-Syndrom: PHA-Dose-Response bei 5 PLE-Patienten und 21 gesunden Kontrollpersonen, verglichen mit der Lymphozytenfunktion eines Patienten mit gesichertem Immundefekt

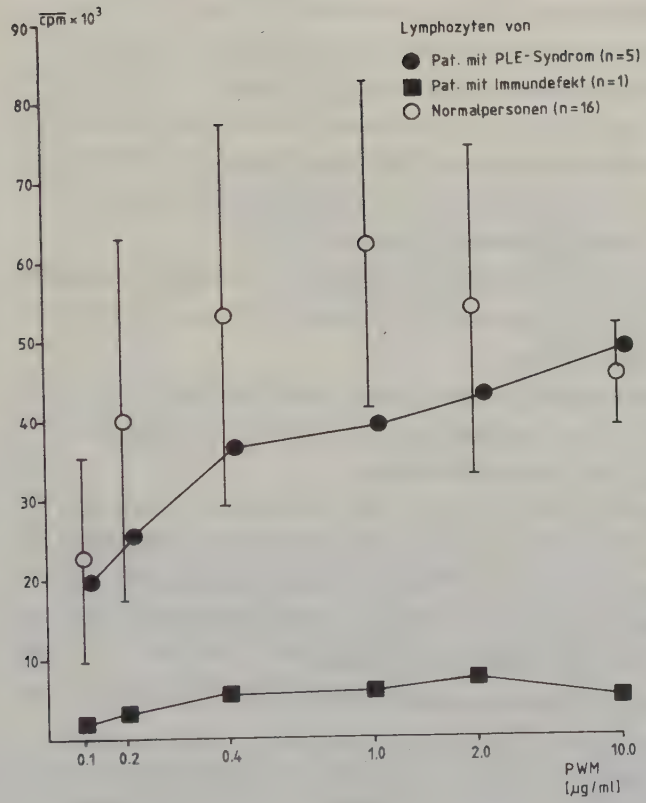


Abb. 21: Lymphozytenfunktionsprüfung beim PLE-Syndrom: PWM-Dose-Response bei 5 PLE-Patienten und 16 gesunden Kontrollpersonen, verglichen mit der Lymphozytenfunktion eines Patienten mit gesichertem Immundefekt

D DISKUSSION

In der Schweiz wurde 1975 erstmals von Müller-Schoop und Grob auf den Zusammenhang von Venopyronum-Dragee-Einnahme und dem Auftreten antimitochondrialer Antikörper hingewiesen.
Auch in Deutschland konnte diese Beobachtung durch die Untersuchungen von Maas und Mitautoren (1975) bestätigt werden: bei 45 von 58 Patienten mit PLE-Syndrom ließ sich die Einnahme von Venopyronum-Dragees vor Krankheitsbeginn retrospektiv sichern.
Schwarz und Jost (1975) befragten 14 Patienten, von denen 12 angaben, im zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung Venopyronum-Dragees eingenommen zu haben.
Von einer ebenfalls sehr hohen Inzidenz berichteten Maintz et al. (1975): ihre Frage nach der Einnahme von Venopyronum-Dragees wurde von 7 ihrer 8 PLE-Patienten bejaht.
Berücksichtigt man die Ergebnisse aller Arbeitsgruppen (Zusammenstellung in Tabelle XXIII), so darf man bei 116 der 141 bisher befragten Patienten in Deutschland und der Schweiz den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines PLE-Syndroms und der Einnahme von Venopyronum-Dragees als gesichert betrachten.
Keine Klarheit besteht allerdings darüber, wie häufig die Bildung antimitochondrialer Antikörper bei Patienten induziert wird, die über einen langen Zeitraum Venopyronum-Dragees eingenommen hatten.

Obwohl sich weder klinisch noch anamnestisch ein Anhalt für eine früher durchgemachte PLE-Erkrankung ergeben hatte, fanden Grob und Mitarbeiter (1975) bei 14 von 19 Patienten, die über einen Zeitraum von einem bis zu 17 Monaten mit Venopyronum-Dragees behandelt worden waren, antimitochondriale Antikörper mit Titern zwischen 1 : 40 und 1 : 5120.
Maintz et al. (1975) konnten diese Konstellation nur bei 17 von 85 Patienten, Maas et al. (1975) bei 18 von 34, Genth und Sennekamp

Tabelle XXIII: Tabellarische Zusammenstellung aus der Literatur: Gesicherter Zusammenhang zwischen Pseudo-LE-Syndrom und VPD-Einnahme

Zahl der befragten Patienten			gesicherte VPD-Einnahme		%		Autoren
Schweiz	15		15		100		Grob et al., 1975
BRD	58	126	45	101	77.6	80.2	Maas et al., 1975
	14		12		85.7		Schwarz u. Jost, 1975
	9		7		77.8		Maintz et al., 1975
	45		37		82.2		Schuff-Werner u. Berg, 1976

(1975) bei 4 von 16 und Schwarz et al. (1975) bei 5 von 52 langzeitig mit Venopyronum-Dragees behandelten Patienten nachweisen.
Bei den 20 Patienten unseres untersuchten Kontrollkollektivs, die ebenfalls über mehrere Jahre Venopyronum-Dragees eingenommen hatten, konnten keine AMA nachgewiesen werden.

Für diese divergierenden Angaben über die Häufigkeit von AMA nach VPD-Langzeiteinnahme können verschiedene Erklärungen herangezogen werden. Eine große Rolle spielt hierbei sicherlich das Intervall zwischen der letzten VPD-Einnahme und dem Zeitpunkt der Untersuchung auf das Vorliegen antimitochondrialer Antikörper.
Auch sind Zweifel an der Zuverlässigkeit der anamnestischen Angaben bezüglich der Einnahme der Präparate berechtigt, auch die Gesamtdosis muß hierbei berücksichtigt werden.

Aus den bisher vorliegenden Untersuchungen ist ferner nicht ersichtlich, ob das Auftreten von AMA eine "conditio sine qua non" für die Entwicklung eines PLE-Syndroms ist.

Jedenfalls legen die bisherigen Untersuchungen und Beobachtungen nahe, daß auch nach langzeitiger Einnahme von Venopyronum-Dragees nur selten AMA auftreten und sich noch seltener ein PLE-Syndrom entwickelt.
Nach Angaben von Grob et al. (1975) sollen bei 37 von 120 über 4 - 17 Monate mit Venopyronum-Dragees behandelten Patienten Symptome eines PLE-Syndroms aufgetreten sein, wobei 15 Patienten das volle klinische Bild eines PLE entwickelten.
Andere Arbeitsgruppen haben zur Häufigkeit des PLE-Syndroms nach VPD-Einnahme keine verwertbaren Angaben gemacht. Schwarz (1976) rechnet nur in etwa 1.5 % mit dem Auftreten eines PLE-Syndroms. Diese Angabe erscheint wesentlich realistischer, wenn man bedenkt, daß das Präparat in 15 Jahren 350 millionenmal verkauft wurde (Schwarz, persönliche Mitteilung), andererseits aber nur etwa 250 PLE-Fälle in Deutschland, Spanien und der Schweiz beobachtet wurden.

Die Seltenheit des Krankheitsbildes überrascht aber auch im Hinblick auf die Tatsache, daß eine Reihe von den in dem Kombinationspräparat "Venopyronum-Dragees" enthaltenen Substanzen, wie zum Beispiel das Phenopyrazon, auch in anderen Präparaten enthalten sind, von denen solche Nebenwirkungen nicht bekannt sind.
Allerdings gibt es Hinweise, daß eine Aktivierung des PLE-Syndroms durch analgetikahaltige Medikamente ausgelöst werden kann (Sennekamp et al., 1976; Schwarz und Jost, 1975).
Wie schon an anderer Stelle berichtet (Schuff-Werner und Berg, 1976), wurde in einem Fall eine Exazerbation des Krankheitsbildes nach Einnahme von Irgapyrin, einem Präparat, das sowohl Phenylbutazon als auch Aminophenazon enthält, beobachtet. Auch konnten wir beobachten, daß antimitochondriale Antikörper durch eine Reexposition mit dem phenopyrazonhaltigen Medikament Osadrin erneut induziert wurden, begleitet von einer leichten Symptomatik eines PLE-Syndroms.

Allerdings ist bisher noch keine PLE-Erkrankung bekannt geworden, die sich auf die langzeitige Einnahme von Pyrazolonderivaten hin entwickelt hätte.

Alle 23 im Verlauf über 2 bis 4 Jahre untersuchten Patienten sind nach Absetzen des verursachenden Medikaments in der klinischen Vollremission.
Die noch in der akuten Krankheitsphase hohen AMA-Titer sind inzwischen bei keinem Patienten mehr nachweisbar: 14 Patienten sind in der Zwischenzeit AMA-negativ geworden, bei den anderen Patienten persistieren die antimitochondrialen Antikörper noch in niedrigen Titern.
Todesfälle infolge einer PLE-Erkrankung, von denen 6 in der akuten Krankheitsphase beobachtet worden waren (Maas et al., 1972; Schwarz und Jost, 1975; Maintz et al., 1975 und Sennekamp et al., 1976), sind seit dem Zeitpunkt der Zurücknahme von VPD durch die Herstellerfirma nicht mehr berichtet worden.
Auch sind seit 1976, soweit aus der Literatur zu ersehen ist, keine spontanen akuten Rezidive oder gar Neuerkrankungen mehr mitgeteilt worden, obwohl auch idiopathische Verlaufsformen des PLE-Syndroms in geringer Zahl vermutet werden (Maas et al., 1975).

Somit kann die schon von Maas und Schubothe (1973) sowie von Genth und Sennekamp (1975) vermutete günstige Prognose dieses Krankheitsbildes bestätigt werden.

Bei erneuter Medikamenteneinnahme kann es allerdings nicht selten zu diskreten Gelenkschmerzen oder -schwellungen kommen, die von einem mäßigen Temperaturanstieg begleitet sind; gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des AMA-Titers.
Auffällig ist die Beobachtung, daß sich das Autoantikörpermuster beim PLE-Syndrom im Verlauf der Zeit ändern kann.

So konnten bei der Nachuntersuchung von beschwerdefreien PLE-Patienten in der Vollremission statt antimitochondrialer Antikörper in 30 % schwach positive antinukleäre Antikörper immunfluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden.
Diese Beobachtung ist insofern interessant, als auch Schwarz und Jost (1975) bei 26 von 54 beschwerdefreien Patienten nach VPD-Langzeiteinnahme ein solches Antikörpermuster nachweisen konnten.
Die prozentuale Häufigkeit des Autoantikörpernachweises liegt bei beiden Kollektiven weit über dem Anteil in der "Normalbevölkerung":

Doniach und Mitarbeiter (1966) konnten in einem gesunden Kontrollkollektiv nur in 5 % solche Antikörper nachweisen. Im Rahmen der sogenannten "Busseltown-Studie" wurden bei einer ländlichen Normalbevölkerung im Alter zwischen 40 und 50 Jahren, also einer Altersgruppe, die dem PLE-Patientenkollektiv entspricht, nur in 2 % Autoantikörper gefunden (Hooper et al., 1972).

Die klinische Manifestation des Pseudo-LE-Syndroms unterscheidet sich bei dem hier untersuchten Kollektiv nur unwesentlich von den in der Literatur gemachten Angaben zur Klinik dieses Krankheitsbildes (Maas u. Schubothe, 1973; Genth und Sennekamp, 1975; Schwarz u. Jost, 1975; Grob et al., 1975). Auch die von diesen Autoren angegebenen charakteristischen laborchemischen und serologischen Befunde konnten im wesentlichen bestätigt werden (Abb. 22).
Im Gegensatz zu Maintz und Mitautoren (1975) konnte bei keinem Patienten eine Nierenbeteiligung nachgewiesen werden: die für den systemischen LE typische Immunkomplexnephritis scheint demnach beim Pseudo-LE ausgesprochen selten vorzukommen.

Eine Mitbeteiligung der Leber ist allerdings häufiger, als es die Erstbeschreiber Maas und Schubothe (1973), Berg und Mitarbeiter (1973) sowie Schwarz und Jost (1975) vermutet haben: in einem Drittel der

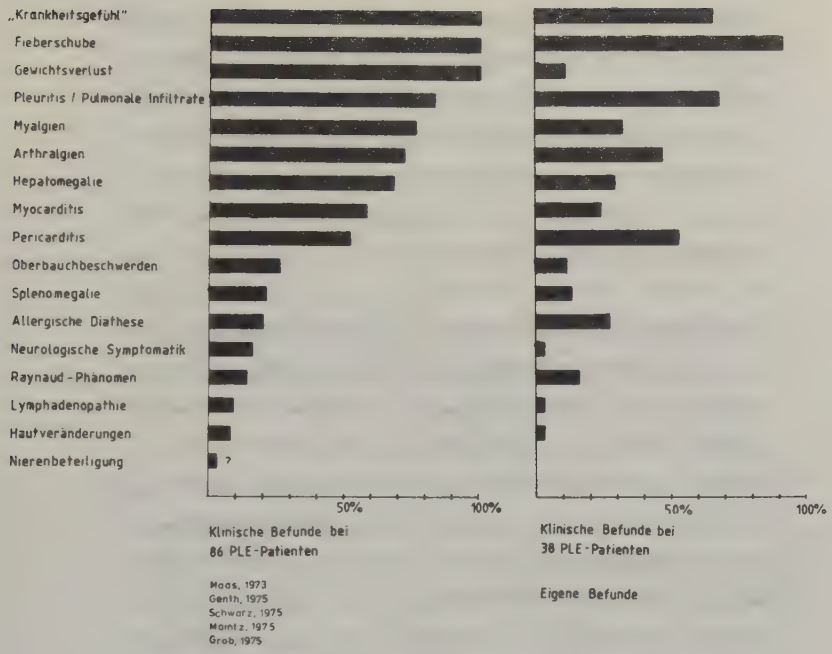


Abb. 22: Häufigkeit klinischer Symptome beim PLE-Syndrom: Vergleich der eigenen Befunde mit den Angaben aus der Literatur

untersuchten Fälle fanden sich eine Hepatomegalie und pathologisch veränderte leberspezifische Laborparameter, insbesondere eine Erhöhung der GOT, eine verzögerte Bromsulfthaleinretention sowie eine erniedrigte Cholinesteraseaktivität als Ausdruck einer eingeschränkten Synthesefähigkeit.

Histologisch imponierte, wie auch in dem von Genth und Sennekamp (1975) beschriebenen Kollektiv, eine ausgeprägte Leberzellverfettung, zum Teil begleitet von einer reaktiven entzündlichen Aktivität.

Für die von Maintz und Mitarbeitern (1975) erstmals erwähnte Beteiligung des ZNS beim PLE-Syndrom, die dann durch Neundörfer und Fiene (1977) durch die kasuistische Beschreibung von 2 PLE-Patienten mit Encephalomyelitis bestätigt werden konnte, sprechen möglicherweise die Verlangsamung des α-Grundrhythmus im EEG von 2 Patientinnen und die depressiven Verstimmungszustände, die von 3 anderen Patientinnen angegeben wurden.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte bei knapp einem Drittel der untersuchten PLE-Patienten eine medikamentenallergische Disposition gefunden werden; wobei es sich hauptsächlich um allergische Exantheme, ausgelöst durch Analgetika und Antibiotika, handelte. Auch Maas und Schubothe (1973) beschrieben bei 3 von 21 Patienten mit PLE-Syndrom arzneimittelallergische Exantheme nach Antibiotikabehandlung.
Genth und Sennekamp (1975) untersuchten ein Kollektiv von 15 PLE-Patienten und beobachteten in 2 Fällen rezidivierende Exantheme nach UV-Exposition und bei 3 weiteren Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen nach Penicillinbehandlung.
Schwarz und Jost (1975) berichteten über eine Penicillinallergie bei 4 von 14 Patienten.
Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß alle PLE-Patienten vor Bekanntwerden der Zusammenhänge mit der VPD-Einnahme wiederholt und auch für längere Zeit wegen der unklaren Fieberschübe antibiotisch behandelt wurden, und daß die Penicillinüberempfindlichkeit von vornherein in der Bevölkerung mit einer Inzidenz von 1 - 2 % recht häufig ist (Lepper, 1949; Schulz, 1974).

Von der Symptomatik her erinnert das PLE-Syndrom mit Fieber, Arthralgien, Myalgien und der exsudativen Pleuritis an das klinische Bild einer Serumkrankheit, weshalb es naheliegt, die pathogenetische Beteiligung von Immunkomplexen anzunehmen.

Allerdings konnten wir in AMA-positiven Seren von PLE-Patienten in der Phase der Remission keine Erniedrigung der C'3- oder der C'4-Komplementfaktoren, die auf eine Immunkomplexbildung hätte hinweisen können, nachweisen (unveröffentlichte Ergebnisse). In der akuten Phase waren solche Untersuchungen jedoch nicht durchgeführt worden.

Kaboth und Mitarbeiter (1977) fanden allerdings auch in der Akutphase des PLE-Syndroms keinen erhöhten Komplementverbrauch, was mit den Befunden bei anderen, ANA-positiven Formen eines medikamentös ausgelösten LE (Utsinger, 1976) übereinstimmt.

Dagegen fiel auf, daß die C'3A-, die C'3- und die C'4-Komplementfaktoren erhöht waren, was von den Autoren im Sinne einer unspezifischen Aktivierung der Proteinsynthese bei akuter entzündlicher Erkrankung interpretiert wird.

Lediglich Maintz et al. fanden immunfluoreszenzmikroskopisch Immunkomplexablagerungen in den Nieren von 3 PLE-Patienten (Maintz et al., 1975).

Derartige Untersuchungen sind von den anderen Arbeitsgruppen nicht durchgeführt worden.

Ein Patient des eigenen Kollektivs wurde nierenbioptisch untersucht, der histologische Befund war jedoch unauffällig. Untersuchungen zum Nachweis von Kryoglobulinen sind beim PLE-Syndrom, soweit aus der Literatur ersichtlich, bisher noch nicht durchgeführt worden.

Obwohl die eigentlichen pathogenetischen Mechanismen, die zur Induktion eines PLE-Syndroms führen, noch ungeklärt sind, unterstreichen die bisherigen Untersuchungen, daß es sich offensichtlich um eine hyperergisch-allergische Systemreaktion handelt, die wahrscheinlich durch Bestandteile der Venopyronum-Dragees oder deren Metaboliten hervorgerufen wird.

Der genaue Immunmechanismus der medikamentösen Allergie konnte auch bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden; insbesondere besteht noch keine übereinstimmende Meinung darüber, inwieweit nie-

dermolekulare Medikamente Immunreaktionen hervorrufen können.

Landsteiner (1945) und Eisen (1952) haben gezeigt, daß niedermolekulare Substanzen, zum Beispiel Medikamente, erst dann immunogen wirksam werden und allergische Reaktionen induzieren, wenn sie kovalent an ein Trägerprotein gekoppelt sind.
Erst durch diese Komplettierung zu einem Vollantigen, auch Hapten-Carrier-Komplex genannt, können immunkompetente Zellen eine Immunantwort induzieren.
Wie man heute weiß, können niedermolekulare Haptene auch dann immunologisch wirksam sein, wenn sie nicht kovalent gebunden, sondern durch reversible Ionenbindung oder van-der Waal'sche Kräfte stark an sogenannte "Schlepper-Moleküle" adsorbiert sind (De Weck, 1976).
Auf einem solchen Adsorptionsphänomen soll auch die Bildung sogenannter "antigen-brushes" beruhen: das sind reversible Bindungen niedermolekularer Substanzen an Zellmembranen (De Weck, 1976), so zum Beispiel auch an Mitochondrienmembranen.
Vorstellbar ist, daß bestimmte Medikamente oder deren Metaboliten eine Affinität zu einem mitochondrialen Protein besitzen, das als Tolerogen in niedriger Konzentration im Blut zirkuliert. Durch die Bindung des Medikamentes an dieses Protein entsteht ein "Neoantigen", das bei entsprechender "allergischer Disposition" zur Ausbildung von anti-Haptenen und Autoantikörpern führt.

Wie neuere Untersuchungen des Arzneimittelmetabolismus gezeigt haben, sind Mitochondrien entgegen früherer Kenntnisse an der Arzneimittelverstoffwechselung beteiligt: so können isolierte Lebermitochondrien der Ratte sowohl Amine zu Aminoxiden oxidieren, als auch tertiäre Aminoxide reduzieren (Blume und Oehlschläger, 1978).

Die Möglichkeit der Alteration von mitochondrialen Membranbestandteilen und die reversible oder auch irreversible Bindung des Arzneimittels oder seiner Metaboliten an ein mitochondriales Carrierprotein ist demnach durchaus vorstellbar.

Für dieses Konzept würden auch die Untersuchungen von Berg und Mitarbeitern (1975) sprechen, die nachweisen konnten, daß die beim PLE auftretenden AMA eine hohe Spezifität gegenüber einem durch zonale Gradientenzentrifugation bei einer Dichte von 1.10 isolierten mitochondrialen Antigen besitzen.

Seren von Patienten mit primär-biliärer Zirrhose (PBC), für die das Auftreten antimitochondrialer Antikörper ebenfalls charakteristisch ist, reagieren nicht mit dieser Antigenfraktion; umgekehrt zeigten die PLE-Seren keine Reaktion mit dem bei einer Dichte von 1.19 isolierten spezifischen Antigen der PBC.

Zusätzlich müssen auch noch andere, zum Teil sehr individuelle Faktoren zur Erklärung der Entstehung solcher hyperergisch-allergischen Immunreaktionen diskutiert werden: so kann es zum Beispiel infolge veränderter arzneimittelabbauender Enzymsysteme zu einem verstärkten Anfluten von Stoffwechselzwischenprodukten kommen. Ein solcher Enzymdefekt wird zum Beispiel für den durch Hydralazin induzierten LE diskutiert (Perry, 1975; Hahn, 1972). Infolge des "Rückstaus" und den dadurch bedingten vermehrten Anfall von reaktiven Intermediärprodukten wird die Bindung dieser Haptene an Strukturproteine begünstigt.

Möglicherweise sind neben der Analgetikakomponente der Venopyronum-Dragees (Phenopyrazon) auch noch Bestandteile, die der Stoffgruppe der Saponine nahestehen (Aescin und herzwirksame Glykoside), an der Induktion des PLE-Syndroms beteiligt. Saponine haben unter bestimmten Voraussetzungen die Eigenschaft, Zell- bzw. Mitochondrienmembranen zu alterieren (Frimmer, 1971), was zur Freisetzung mitochondrienassoziierter Proteine führt, die als Proteincarrier dann das Phenopyrazon als medikamentöses Hapten binden.

Nach erfolgter Sensibilisierung genügt der Kontakt mit dem Analgetikum, um in Form einer "Boosterung" die Antikörperproduktion in Gang zu setzen.

Darüber hinaus können auch genetisch determinierte Faktoren entweder zu einer verstärkten Antikörperbildung disponieren oder einen schnelleren Toleranzverlust begünstigen.
Ob das PLE-Syndrom mit bestimmten Histkompatibilitätsantigenen, sogenannten HL A-Antigenen, assoziiert ist, ist bisher nicht bekannt.

Allerdings weisen vorläufige Untersuchungsergebnisse bei einem Kollektiv von 35 PLE-Patienten auf eine Häufung von HLA-A1, HLA-A9, HLA-B8, HLA-BW16 und HLA-BW17 hin (Schwarz, 1977).

Für eine Alteration der Antigenerkennung und der Antikörperproduktion besteht beim PLE-Syndrom kein Anhalt:
sowohl die Beobachtung, daß alle PLE-Patienten hochtitrige Antikörper entwickelten, als auch die Untersuchungen zur Lymphozytenstimulierbarkeit durch verschiedene T- und B-Zell-Mitogene weisen auf eine intakte zelluläre Immunität hin. Im Gegensatz dazu weisen andere Arbeitsgruppen auf eine Störung des immunologischen Gleichgewichtes beim PLE-Syndrom hin. So berichteten Genth und Sennekamp (1975) von einer Verminderung spontan rosettenbildender T-Lymphozyten; Genth und Mitarbeiter (1976) fanden bei 5 von 7 untersuchten Patienten mit PLE-Syndrom lymphozytotoxische Antikörper; die T- B-Zellen-Relation war allerdings nur bei einer Patientin verändert: bei ihr wurde eine relative Lymphozytopenie auf Kosten der spontan rosettenbildenden T-Lymphozyten gefunden.
Auch Grob et al. (1975) hatten bei 2 Patienten eine T-Zellverminderung nachweisen können.
Für eine solche immunologische "imbalance" könnte auch die über mehrere Jahre bestehende AMA-Persistenz, zum Teil mit relativ hohen Titern, sprechen: möglicherweise liegt beim PLE-Syndrom eine Störung der Immunregulation in Form eines Suppressor-T-Zelldefektes vor.

Auch der Nachweis anderer Autoantikörper bei einem Drittel des nachuntersuchten Patientenkollektivs mag ein Hinweis dafür sein, daß Patienten mit einem PLE-Syndrom aufgrund eines solchen Defektes von T-Zell-Subpopulationen eine verminderte Toleranz gegenüber Autoantigenen besitzen (Allison et al., 1971).

Ausgehend von der Frage einer gestörten Immunantwort beim PLE-Syndrom wurde im Verlauf der Erkrankung nach immunsuppressiven Faktoren, die die mitogeninduzierte Stimulation von Lymphozyten unterdrükken, gesucht.
Solche inhibierenden Serumfaktoren wurden bisher schon im Rahmen von Infektions- und Tumorerkrankungen, aber auch bei Autoimmunerkrankungen beobachtet (Brattig, 1976; Bullock, 1971; Horwitz, 1975; Humphrey, 1975; Fitzgerald, 1976; Levene, 1969; Macsween, 1973; Nelson, 1975; Trubowitz, 1966 und Twomey, 1975).
Da diese, hauptsächlich in der Frühphase der genannten Erkrankungen auftretenden Faktoren bei chronischen und auch progredienten Verläufen zu persistieren scheinen, wurden die inhibitorischen Serumaktivitäten bei 20 PLE-Patienten im Verlauf untersucht: nur in der Akutphase des PLE-Syndroms ließ sich eine wesentliche Inhibition der mitogeninduzierten Stimulierbarkeit gesunder Kontroll-Lymphozyten nachweisen. Möglicherweise korreliert die von Sennekamp (1976) beschriebene Anergie in der Frühphase der Erkrankung mit dem Nachweis immunsuppressiver Faktoren. In der Remissionsphase entnommene Seren zeigten diesen Effekt nicht mehr, was nach den bisherigen Kenntnissen über die Bedeutung von Serumhemmfaktoren als prognostisch günstiges Zeichen zu werten ist.

Inwieweit das Medikament selbst zu einer Störung der immunologischen Reaktivität führt und damit als zusätzlicher Faktor für die Induktion dieser passageren Autoimmunkrankheit diskutiert werden kann, muß offenbleiben.

Allerdings spricht die Beobachtung, daß Seren, die gesunden Probanden nach Einnahme von Venopyronum-Dragees entnommen worden waren, hemmend auf die Mitogenstimulation gesunder Lymphozyten wirkten, für eine "immunsuppressive" Wirkung des Medikamentes selbst. Ähnliche Resultate wurden von Grob et al. (1975) berichtet; diese Arbeitsgruppe führte diesen Effekt allein auf die in VPD enthaltenen herzwirksamen Glykoside zurück.
Die eigenen Ergebnisse lassen aber eher den Schluß zu, daß dem Pyrazolonderivat diese Wirkung zuzuschreiben ist; ähnliche hemmende Einflüsse auf die Lymphozytenkultur sind von anderen Analgetika, wie zum Beispiel der Acetylsalicylsäure, bekannt (Opelz, 1973; Panush, 1976).

In diesem Zusammenhang sind tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen, denen über 8 Wochen Venopyronum-Dragees verabreicht worden waren, von Interesse. In wöchentlichen Abständen waren Serumproben entnommen und auf Autoantikörper in der Komplementbindungsreaktion und mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik untersucht worden.
Die bei Versuchsbeginn bei allen Tieren hochtitrig nachweisbaren Autoantikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur und die in der Komplementbindungsreaktion nachgewiesenen Antikörper gegen cytoplasmatische Antigene waren nach der 8-wöch igen VPD-Applikation nicht mehr oder nur noch schwachtitrig nachweisbar (Schuff-Werner et al., 1978).

Aufgrund der langanhaltenden Persistenz der AMA und der prompten Antikörperproduktion nach erneuter Medikamenteneinnahme waren sensibilisierte zirkulierende Lymphozyten, sogenannte "memory"-T-Zellen, die imstande waren, eine Immunreaktion vom verzögerten Typ auszulösen, zu postulieren. Der Nachweis solcher zellvermittelten Immunreaktionen gegen das auslösende Medikament konnte in der vorliegenden Arbeit erbracht werden; allerdings sind die hierbei auftretenden methodischen Probleme noch erheblich; insofern ist es nicht

verwunderlich, daß die meisten bisher entwickelten in-vitro-Tests widersprüchliche und zum Teil nicht reproduzierbare Ergebnisse erbrachten.
Eine der wesentlichsten methodischen Schwierigkeiten hängt damit zusammen, daß das reaktive und antigenwirksame Hapten nicht bekannt ist und deshalb in vielen Testansätzen das "falsche" Antigen angesetzt wird.
Ferner muß das Hapten als ein an einen höhermolekularen Träger gebundener Hapten-Carrier-Komplex dem Testsystem zugesetzt werden, um überhaupt eine meßbare Lymphozytenstimulation induzieren zu können. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß sich niedermolekulare Substanzen, und dazu gehören die Medikamentenhaptene, bei entsprechenden Kulturbedingungen spontan und kovalent an ein Protein binden (De Weck, 1972 und 1976).

In der Annahme, daß im Serum gesunder Probanden nach Einnahme des infrage kommenden Medikaments solche als Haptene an Serumproteincarrier gebundene Metaboliten vorhanden sind, wurde in den vorliegenden Untersuchungen den Lymphozytenkulturen Serum zugesetzt, das 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme gewonnen worden war. Hierdurch konnte eine wesentlich bessere Stimulation der Patientenlymphozyten erzielt werden. Das kann bedeuten, daß von den sensibilisierten Lymphozyten mehr Antigendeterminanten erkannt werden.
Derartige Untersuchungen mit medikamenten- bzw. metabolitenhaltigem Serum sind bisher vor allen Dingen bei medikamentösen Leberschädigungen durchgeführt worden (Namihisa et al., 1974; Paronetto und Popper, 1970; Berg et al., 1979).
Auch bei anderen Formen medikamentös ausgelöster Erkrankungen konnten mit Hilfe eines ähnlichen Testsystems sensible Lymphozyten nachgewiesen werden; so zum Beispiel beim hydralazininduzierten LE (Hahn et al., 1972), bei einigen Formen der Penicillinallergie (De Weck, 1976; Halpern et al., 1969) und erst kürzlich beim fixen Arzneimittelexanthem

Gimenez-Camarasa, 1975).
Ein weiteres methodisches Problem ist der Zeitpunkt des Nachweises sensibler Lymphozyten. Bereits von Hahn und Mitarbeitern (1972) wurde darauf hingewiesen, daß der Nachweis sensibler Lymphozyten beim medikamentös induzierten LE ein passageres Phänomen ist und sich auf die akute Krankheitsphase beschränkt. Eigene Beobachtungen bei medikamentös induzierten Lebererkrankungen, insbesondere bei der Oxyphenisatinhepatitis und auch bei einer durch Aminophenazon ausgelösten Hepatitis, bestätigen diese Vermutung (Schuff-Werner et al., 1977; Berg et al., 1979).
In den vorliegenden Untersuchungen konnten beim PLE-Syndrom gegen VPD sensibilisierte Lymphozyten nur in der Remissionsphase der Erkrankung nachgewiesen werden, und zwar am eindeutigsten 12 Wochen nach dem akuten Krankheitsbeginn beziehungsweise nach Reexposition.

In der Akutphase dagegen wird der Nachweis reaktiver Lymphozyten durch das gleichzeitige Vorkommen der oben beschriebenen Serumhibitionsfaktoren alteriert; in der späten Remissionsphase können die sensiblen Lymphozyten weitgehend sequestriert sein (Gery, 1969).

Ein weiterer Hinweis, daß autoimmune Mechanismen an der Entstehung bzw. der Pathogenese des PLE-Syndroms beteiligt sind, wäre der Nachweis einer zellulären Immunität gegenüber Mitochondrien. Eindeutige Beweise für das Vorliegen von gegen mitochondriale Proteine sensibilisierte Lymphozyten fehlen, wenn man von der Beobachtung von Schwarz et al. (1975) absieht, der im Leukozytenmigrationstest eine solche Sensibilisierung gegen Mitochondrien nachweisen konnte.
Da jedoch auch bei anderen Autoimmunkrankheiten durch den Zusatz mitochondrialer Antigene eine Inhibition der Leukozytenmigration induziert werden kann (Brostoff, 1972), ist die Spezifität einer solchen Reaktion im Falle des PLE-Syndroms fraglich.

Aufgrund der humoralen und zellulären Befunde beim Pseudo-LE-Syndrom darf angenommen werden, daß es sich hierbei um eine durch Heteroantigene bedingte passagere Autoimmunkrankheit handelt, bei der mit Hilfe zellulärer Immunreaktionen der Nachweis einer Sensibilität gegenüber medikamentösen Haptenen erbracht werden kann, ohne daß es bisher allerdings gelungen ist, spezifische antihaptene Antikörper zu erfassen.

Für die Entstehung des PLE-Syndroms bieten sich demnach folgende Hypothesen an:

I Die primäre Ursache liegt an einem genetisch determinierten Enzymdefekt, der zum Anfluten reaktiver Zwischenstufen des verantwortlichen Medikamentes führt. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Bildung von Hapten-Carrier-Komplexen, die wiederum zu einer verstärkten zellulären Sensibilisierung führen.

II Reaktive Metaboliten mit einer hohen Affinität zu bestimmten mitochondrialen Proteinen führen zu einer Alteration von Autoantigenen beziehungsweise zur Bildung eines "Neoantigens".

III Die durch die Gabe von Medikamenten induzierten Antigenreaktionen führen zu einer verstärkten humoralen Immunreaktion auf dem Boden eines Immundefektes, zum Beispiel dem Verlust von spezifischen Suppressorzellen.

Die Seltenheit des Krankheitsbildes ist ein Hinweis dafür, daß entweder genetische Defekte bezüglich der Antigenverarbeitung oder eine immunregulatorische Störung wesentlich an der Entstehung dieses Syndroms beteiligt sind.

Wenig Zweifel besteht daran, daß die hierbei beobachteten Gewebsläsionen Folge einer Immunreaktion sind, die mit großer Wahrscheinlichkeit durch humorale Mechanismen, zum Beispiel durch Immunkomplexe, bedingt ist: pathogenetisch dürften also sowohl allergische Reaktionen vom Typ der Serumkrankheit als auch vom Typ der zellulären, verzögerten Immunreaktion (Typ III und IV nach Coombs und Gell, 1975) beteiligt sein.

E ZUSAMMENFASSUNG

45 Patienten mit Pseudo-LE-Syndrom wurden klinisch und immunologisch untersucht und über mehrere Jahre beobachtet. Bei 80 % der Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen VPD-Einnahme und PLE-Erkrankung gesichert werden.

Antimitochondriale Antikörper konnten bei allen Patienten in der Akutphase des PLE-Syndroms sowohl immunfluoreszenzmikroskopisch als auch mit Hilfe der KBR unter Verwendung einer gereinigten PLE-Antigenfraktion nachgewiesen werden.

Die Untersuchung der AMA-Titer im Verlauf der Erkrankung zeigte einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Akuität des Krankheitsbildes, VPD-Verfügbarkeit und AMA-Titerhöhe.

30 Patienten wurden 3 - 4 Jahre nach letzter gesicherter Medikamenteneinnahme nachuntersucht; alle Patienten befanden sich in der klinischen Vollremission. Bei 10 Patienten waren noch niedertitrige antimitochondriale Antikörper nachweisbar; insofern ist die Prognose des PLE-Syndroms gut.

Im Lymphozytentransformationstest konnte durch Zusatz des ultraschallbehandelten Medikamentes selbst, wie auch durch medikamenten- bzw. metabolitenhaltiges Serum, eine Sensibilisierung der Patientenlymphozyten gegenüber Phenopyrazon, einem Bestandteil der Venopyronum-Dragees, erfaßt werden.
Optimale Stimulationsindices konnten erst 2 - 3 Monate nach Beginn der Erkrankung oder nach erfolgter Medikamentenexposition erzielt werden.
Gegenüber anderen in VPD enthaltenen Substanzen ließ sich keine allergische Reaktion nachweisen.

Nach Einnahme von Venopyronum-Dragees kam es innerhalb von 3 Tagen zu einem deutlichen Anstieg der AMA-Titer. Es bestand eine enge Korrelation zwischen der Dauer der Medikamenteneinnahme und der Höhe der AMA-Titer.
Immunsuppressive Serumfaktoren, die die Mitogen-induzierte Lymphozytenstimulation normaler Lymphozyten unterdrücken, konnten nur in der Frühphase der akuten Erkrankung, jedoch nicht in der Remissionsphase nachgewiesen werden.
Eine Verminderung der zellulären Immunität ließ sich bei der Testung der Patientenlymphozyten in Gegenwart verschiedener Mitogene nicht erfassen.

Es wird postuliert, daß für die Entstehung des PLE-Syndroms wahrscheinlich 2 Faktoren zusammentreffen müssen:

1. eine genetische Disposition bzw. ein Enzymdefekt, der Metabolisierungsvorgänge beeinflußt;

2. ein Defekt der T-Suppressorzellen, der für die überschießende und persistierende Produktion von antimitochondrialen Antikörpern verantwortlich ist.

Weiterhin wird postuliert, daß eine hohe Affinität zwischen einem mitochondrialen Carrierprotein und dem medikamentösen Hapten besteht. Diesem Konzept entspricht die Beobachtung, daß der PLE-spezifische antimitochondriale Antikörper bei anderen AMA-positiven Erkrankungen nicht nachgewiesen werden konnte.

F LITERATURVERZEICHNIS

Alarcon-Segovia, D.. 1969. Drug-induced lupus syndromes. Mayo Clin. Proc. 44: 664-681.

Allison, A.C., A.M. Denman, R.D. Barnes. 1971. Cooperating and controlling functions of thymus derived lymphocytes in relation to autoimmunity. Lancet II: 135-140.

Amrhein, J.A., F.M. Kenny, D. Ross. 1970. Granulocytopenia, lupus-like syndrome, and other complications of propylthiouracil therapy. J. Pediat. 76: 54-63.

Assem, E.S.K., R.A. Banks. 1973. Practolol-induced drug eruption. Proc. roy. Soc. Med. 66: 179-181.

Atkins, C.J., E.B.D. Hamilton. 1969. Procainamide-induced systemic lupus erythematosus. Proc. roy. Soc. Med. 62: 197-198.

Benton, J.W., B. Tynes, H.B. Register jr., C. Alford, H.L. Holley. 1962. Systemic lupus erythematosus occuring during anticonvulsive drug therapy. JAMA 180: 115-118.

Berg, P.A., U. Traunecker, A. Märker. 1973. Mitochondriale Antikörper bei nicht hepatischen Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. 98: 1186-1188.

Berg, P.A., T. Binder, H. Lindner, H. Bannaski, D. Maas, H. Henning, H. Brügel. 1975. Heterogenität mitochondrialer Autoantikörper. Zur serologischen Diagnose der PBC und des PLE mit Hilfe von zwei verschiedenen Antigenfraktionen. Dtsch. med. Wschr. 100: 1123-1127.

Berg, P.A., P. Schuff-Werner, H. Henning. 1979. Immune reactions to drugs and metabolites in man. In: Immune Reactions in Liver Disease. Eddleston, A.L.W.F., Weber, J.C.P., Williams, R. (ed.): 247-258. Pitman Medical.

Best, M.M., C.H. Duncan. 1964. A lupus-like syndrome following propylthiouracil administration. J. Ky. med. Ass. 62: 47-49.

Blomgren, S.E., J.J. Condemi, J.H. Vaughan. 1972. Procainamide-induced lupus erythematosus. Clinical and laboratory observations. Amer. J. Med. 52: 338-348.

Blume, H., H. Oelschläger. 1978. Über den Arzneistoffmetabolismus durch Mitochondrien aus Rattenleber. Arzneim.-Forsch./Drug Research 28 (I): 956-960.

Böyum, A.. 1968. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21 (suppl. 97): 77-89.

Bole, G.G. jr., M.M. Friedlaender, C.K. Smith. 1969. Rheumatic symptoms and serological abnormalities induced by oral contraceptives. Lancet I: 323-326.

Brattig, N., P.A. Berg. 1976. Serum inhibitory factors (SIF) in patients with acute and chronic hepatitis and their clinical significance. Clin. exp. Immunol. 25: 40-49.

Brattig, N.. 1978. Untersuchungen zur Bedeutung immunsuppressiver Serumfaktoren bei der akuten u nd chronischen Hepatitis. Dissertation, Tübingen.

Bullock, W.E., P. Fasal. 1971. Studies of immune mechanisms in leprosy. III. The role of cellular and humoral factors in impairment of the vitro immune response. J. Immunol. 106: 888-898.

Cannat, A., M. Seligmann. 1966. Possible induction of antinuclear antibodies by isoniazid. Lancet I: 185-187.

Coombs, R.R.A., P.G.H. Gell. 1975. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Clinical Aspects of Immunology, 3d Ed., P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs, P.J. Lachmann (ed.): 761-781. Oxford: Blackwell.

Danø, P.. 1969. Connective tissue disease following anti-epileptic therapy. Epilepsia 10: 481-486.

Debeyre, N., M.F. Kahn, S. de Sèze. 1967. Les syndromes lupoides après absorption d'isoniazide. Etude de 6 cas. Sem. Hôp. (Paris) 43: 3063-3071.

De Weck, A.L.. 1971. Immunological effects of aspirin anhydride, a contaminant of commercial acetylsalicylic acid preparations. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 41: 393-418.

De Weck, A.L.. 1972. Molecular models for the induction of the immune response and relationship to the genetic control of histocompatibility antigens. Transplant. Rev. 10: 3

De Weck, A.L.. 1976. Current problems in drug allergy. In: The Role of Immunological Factors in Infections, Allergic, and Autoimmune Processes. R.F. Beers jr. and E.G. Basset (eds.): 319-327. New York: Raven Press.

Domz, C.A., D.H. Mc Namara, H.F. Holzapfel. 1959. Tetracycline provocation in lupus erythematosus. Ann. Intern. Med. 50: 1217-1226.

Doniach, D., I.M. Roitt, J.G. Walker, S. Sherlock. 1966. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinic implications. Clin. exp. Immunol. 1: 237.

Dorfmann, H., M.F. Kahn, S. de Sèze. 1972. Possibilité de lupus iatrogène induit par le phénéturide (a propos de 2 observations). Ann. Med. Intèrne (Paris) 123: 331-336.

Dorfmann, H., M.F. Kahn, S. de Sèze. 1972. Les lupus iatrogènes: état actuel de la question. I[e] etude clinique et principaux produits incriminés. Nouv. Presse Med. 1: 2907-2912.

Dorfmann, H., M.F. Kahn, S. de Sèze. 1972. Lupus iatrogène induit par les anticonvulsivants. Sem. Hôp. (Paris) 48: 2991-3000.

Dubois, E.L.. 1969. Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus-like syndrome. Medicine 48: 217-228.

Eisen, H.N., L. Orris, S. Belman. 1952. Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: The dependence of elicitation on hapten combination with protein. J. Exp. Med. 95: 473-487.

Fitzgerald, M.G., C.S. Hosking. 1976. Plasma inhibitors of lymphocyte response to phytohaemagglutinin in children with recurrent infections. Immunology 30: 33-42.

Friedman, H., W.I. Heine. 1963. Demonstration of anti-hydralazine antibody in hydralazine induced lupus erythematosus. Experientia (Basel) 19: 10-11.

Frimmer, M. . 1971. Biologische Grundlagen pharmakologischer Wirkungen. Stuttgart - New York: F.K. Schattauer.

Genth, E., J. Sennekamp. 1975. Zur Klinik und Serologie des Pseudo-LE-Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 100: 795-804.

Genth, E., W. Hartl, E. Brude. 1976. Das Pseudo-LE-Syndrom: eine arzneimittelinduzierte Autoimmunerkrankung. Therapiewoche 26: 5304-5310.

Genth, E., W. Hartl, H. Hannig, E. Steffens. 1976. Zur Frage der Lymphozytopenie beim Pseudo-Lupus-erythematodes-Syndrom. Blut 33: 253-264.

Gery, I., D. Benezra, A.M. Davies. 1969. The relationship between lymphocyte transformation and immune response. Immunology 16: 381-386.

Gimenez-Camarasa, J.M., P. Garcia-Calderon, J.M. de Moragas. 1975. Lymphocyte transformation test in fixed drug eruption. New Engl. J. Med. 292: 819-821.

Goerz, G.. 1969. Erythematodes-Provokation durch Goldtherapie wegen primär-chronischer Polyarthritis. Dtsch. med. Wschr. 94: 2040-2045.

Gold, S.. 1951. Role of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Lancet I: 268-272.

Grob, P.J., J.W. Müller-Schoop, M.A. Häcki, H.I. Joller-Jemelka. 1975. Drug-induced Pseudolupus. Lancet II: 144-148.

Guardia, J., J. Gomez, C. Martin, J.M. Martinez-Vazquez, R. Bacardi, J. Tomos. 1975. Pericarditis, pleural effusion and pneumonitis with transient mitochondrial antibodies. Brit. Med. J. 1: 370-371.

Hahn, B.H., G.C. Sharp, W.S. Irvin, O.S. Kantor, C.A. Gardner, M.K. Bagby, H.M. Perry jr., L.K, Osterland. 1972. Immune responses to hydralazine and nuclear antigens in hydralazine-induced lupus erythematosus. Ann. int. Med. 76: 365-374.

Halpern, B., N.T. Ky, N. Amache. 1969. "In vitro" lymphoblast transformation test (L.T.T.) as a tool for the study of drug hypersensitivity. Excerpta medica. International Congress Series (Amsterdam) 181: 27-35.

Heine, W.I., H. Friedman. 1962. Hydralazine lupus syndrome associated with a possible antihydralazine antibody. JAMA 182: 726-729.

Hooper, B., S. Whittingham, J.D. Mathews, J.R. Mackey, D.H. Curnow. 1972. Autoimmunity in a rural community. Clin. exp. Immunol. 12: 79-87.

Horwitz, D.A., J.B. Consai. 1975. A relationship between impaired cellular immunity, humoral suppression of lymphocyte function and severity of systemic lupus erythematosus. Amer. J. Med. 58: 829-835.

Humphrey, G.B., L. Peterson, M. Whalen, D.E. Parker, J. Lankford, W. Krivit, M. Nesbit. 1975. Lymphocyte transformation in leukemic serum. Cancer 35: 1341-1345.

Kaboth, U., H. Niederhut, G. Brunner. 1977. Serumkomplementfaktoren bei Pseudo-LE-Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 102: 470-473.

Kaplan, J.M., H.L. Wachtel, S.W. Czarnecki, J.J. Sampson. 1965. Lupus-like illness precipitated by procainamide hydrochloride. JAMA 192: 100-103.

Landsteiner, K.. 1945. Die Spezifität der serologischen Reaktionen. 2nd edu. Springer Verlag, Berlin; Havard Univ. Press.

Lee, S.L., I. Rivero, M. Siegel. 1966. Activation of systemic lupus erythematosus by drugs. Arch. Intern. Med. 117: 620-626.

Lenzner, J.A.. 1959. Disseminated lupus erythematosus following administration of penicillin. Bull. Fillmore Hosp. 6: 100.

Lepper, M.H., H.F. Dowling, J.A. Robinson, T.E. Stone, R.L. Brickhouse, E.R. Caldwell jr., R.L. Whelton. 1949. "Studies on hypersensitivity to penicillin. I. Incidence of reactions in 1303 patients." J. clin. Invest. 28: 826-831.

Levene, G.M., J.L. Turk, D.J.M. Wright, A.G.S. Grimble. 1969. Reduced lymphocyte transformation due to a plasma factor in patients with active syphilis. Lancet II: 246-247.

Librik, L., L. Sussman, R. Bejar, G.W. Clayton. 1970. Thyrotoxicosis and collagen-like disease in three sisters of American-Indian extraction. J. Pediat. 76: 64-68.

Maas, D., K.P. Merz, J. Hahn, H. Schubothe. 1972. Ein Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom mit antimitochondrialen Antikörpern. Bericht über 21 Fälle. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78: 895-898.

Maas, D., H. Schubothe. 1973. Ein Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom mit antimitochondrialen Antikörpern. Dtsch. med. Wschr. 98: 131-139.

Maas, D., H. Schubothe, J. Sennekamp, E. Genth, G. Maerker-Alzer, M. Droese, P.W. Hartl, K. Schumacher. 1975. Zur Frage einer Induzierbarkeit des Pseudo-LE-Syndroms durch Arzneimittel. Dtsch. med. Wschr. 100: 1555-1557.

Maas, D., H. Schubothe, A. Schramm, M. Droese, W. Adelung, H. Winter. 1975. Antimitochondriale Antikörper mit und ohne Pseudo-LE-Syndrom nach Arzneimitteleinnahme. Immunität u. Infektion 3: 257-263.

Mac Kinney, A.A., H.E. Booker. 1972. Diphenylhydantoin effects on human lymphocytes in vitro and in vivo. An hypothesis to explain some drug reactions. Arch. intern. Med. 129: 988-992.

Macsween, R.N.M., M.A. Thomas. 1973. Lymphocyte transformation by phytohaemagglutinin (PHA) and purified protein derivative (ppd) in primary biliary cirrhosis. Evidence of serum inhibitory factor. Clin. exp. Immunol. 15: 523-533.

Maintz, J., B. Henningsen, K. Buchholz, H. Harders. 1975. Ungewöhnliche Erscheinungsformen des Pseudo-LE-Syndroms. Eine induzierte Immunkomplexkrankheit? Dtsch. med. Wschr. 100: 1558-1563.

Miescher, P., J. Delacrétaz. 1953. Demonstration d'un phénomène "L.E." positif dans deux cas d'hypersensibilité médicamenteuse. Schweiz. med. Wschr. 83: 536-538.

Müller-Schoop, J.W., P.J. Grob, H.I. Joller-Jemelka, H.E. Guggisberg. 1975. Pseudolupus: eine schwere Nebenwirkung eines Venenpräparates? Schweiz. med. Wschr. 105: 665-668.

Namihisa, T., K. Yamagucki, N. Kitami. 1975. Der Lymphozytentransformationstest bei allergischen Arzneimittelschäden der Leber. Leber-Magen-Darm 5: 73-78.

Nelson, D.S., J.M. Penrose, M.F.R. Waters, J.M.H. Pearson, M. Nelson. 1975. Depressive effect of serum from patients with leprosy on mixed lymphocyte reactions. Influence of anti-leprosy treatment. Clin. exp. Immunol. 22: 385-392.

Neundörfer, B., R. Fiene. 1977. Enzephalomyelitis beim Pseudo-LE-Syndrom. Inn. Med. 4: 25-30.

Opelz, G., P.I. Terasaki, A.A. Hirata. 1973. Suppression of lymphocyte transformation by aspirin. Lancet II: 478-480.

Oppenheim, J.J., D.L. Rosenstreich. 1976. Lymphocyte transformation: utilization of automatic harvesters. In: In vitro methods of cell-mediated and tumor immunity. B.R. Bloom u. J.R. David (eds): 573-587. New York: Academic Press.

Panush, R.S. . 1976. Effects of certain antirheumatic drugs on normal human peripheral blood lymphocytes. Arthritis Rheum. 19: 907-917.

Paronetto, F., H. Popper. 1970. Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane. New Engl. J. Med. 283: 277-280.

Perry, H.M. jr., E.M. Tan, S. Carmody, A. Sahamoto. 1970. Relationship of acetyl transferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypersensive patients treated with hydralazine. J. Lab. Clin. Med. 76: 114-125.

Perry, H.M. jr. . 1973. Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Amer. J. Med. 54: 58-71.

Pimstone, B.L. . 1968. L.E. cells after oral contraceptives. Lancet I: 1153.

Prockop, L.D.. 1966. Myotonia, procainamide, and lupus-like syndrome. Arch. Neurol. 14: 326-330.

Reinhardt, D.J., J.M. Waldron. 1954. Lupus erythematosus-like syndrome complicating hydralazine (Apresoline) therapy. JAMA 155: 1491-1492.

Roitt, I.M., D. Doniach. 1967. Del ·ayed hypersensitivity in autoimmune disease. Brit. Med. Bull. 23: 66-71.

Roitt, I.M., D. Doniach. 1969. a) Complement-fixation test for thyroid, stomach, adrenal, mitochondrial and other non organ-specific cytoplasmic antibodies. b) Immunfluorescent tests for the detection of autoantibodies. WHO Manual for Immunological Techniques (Geneva).

Sayers, T.J., T. Binder, P.A. Berg. 1979. Heterogeneity of antimitochondrial antibodies: characterisation and separation of the antigen associated with pseudolupus erythematosus syndrome. Clin. exp. Immunol.: in press.

Schleicher, E.M.. 1968. L.E. cells after oral contraceptives. Lancet I: 821-822.

Schuff-Werner, P., P.A. Berg. 1976. Humorale und zelluläre Immunphänomene beim Pseudo-LE-Syndrom. Immunität und Infektion 4:238-240.

Schuff-Werner, P., P.A. Berg, H. Henning. 1977. Untersuchungen zur Immunpathogenese der medikamentös induzierten Hepatitis. XIV. Kongreß der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin vom 9.6. - 11.6.1977 in Friedrichshafen/Meersburg.

Schuff-Werner, P., P.A. Berg. 1978. Nachweis von Immunreaktionen beim medikamentös-induzierten Pseudo-LE-Syndrom (Abstract). X. Tagung der Gesellschaft für Immunologie, 1.-4.10.1978 in Freiburg i.Br. Z. Immun.-Forsch. 155: 61.

Schulz, K.H.. 1974. "Arzneimittelallergische Reaktionen der Haut". In: Arzneimittelallergie. Z. Immun.-Forsch., Suppl. 1: 37-43.

Schwarz, J.A., H. Jost. 1975. Pseudo-LE-Syndrom nach Einnahme eines Venenpräparates (Venopyronum-Dragees). Dtsch. med. Wschr. 100: 1590-1594.

Schwarz, J.A., H. Jost, A. Simon, H.D. Hufnagl, H.E. Keller. 1976. Autoimmunphänomene und Pseudo-LE-Syndrom nach Einnahme eines Venenmittels. Inn. Med. 3: 299-309.

Schwarz, J.A. . 1977. Medikamentös induzierte Lupus erythematodes-ähnliche Erkrankungen. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 27 (II):1856-1864.

Sennekamp, J., E. Genth, I. Flenker, K.H. Hermanutz, J. Wagner, L. Beltz, H.G. Rohner. 1976. Ein Beitrag zum Pseudo-LE-Syndrom. Untersuchungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Abdomens, des lymphatischen Systems sowie arzneimittelanamnestische Erhebungen. Klin. Wschr. 54: 755-763.

Siguier, F., C. Bétourné, J. Bonnet de la Tour. 1958. Le lupus érythémateux hydralazinique. Sem. Hôp. (Paris) 34: 773-784.

Sorrell, T.C., I.J. Forbes, F.R. Burness, R.H.C. Rischbieth. 1971. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). Lancet II: 1233-1235.

Sulkowski, S.R., J.R. Haserick. 1964. Simulated systemic lupus erythematosus from degraded tetracycline. JAMA 189: 152-154.

Trubowitz, S., B. Masek, A. Rosario. 1966. Lymphocyte response to phytohemagglutinin in Hodgkin's disease, lymphatic leukemia and lymphosarkoma. Cancer 19: 2019-2023.

Twomey, J.J., C.C. Waddell, S. Krantz, R. O'Reilly, P. L'Esperance, R.A. Good. 1975. Chronic mucocutaneous candidiasis with macrophage dysfunction, a plasma inhibitor and co-existent aplastic anemia. J. Lab. Clin. Med. 85: 968-977.

Utsinger, P.D., N.J. Zvaifler, H.G. Bluestein. 1976. Hypocomplementemia in procainamide-associated systemic lupus erythematosus. Ann. intern. Med. 84: 293-296.

Vossen, R. . 1967. Nebenwirkungen der medikamentösen Epilepsiebehandlung. Ther. Umsch. 24: 527-529.

Yamamura, M. . 1973. Standardization of lymphocyte transformation to phytohaemagglutinin. Clin. exp. Immunol. 14: 457-467.

Lebenslauf

Am 18.5.1947 wurde ich, Peter Schuff-Werner, als Sohn des diplomierten Gartenbauinspektors Paul Schuff-Werner und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Kandziora, in Strang/Kreis Osnabrück geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Grundschule in Brackwede/Westf. und Delmenhorst, anschließend bis zum Abitur am 2.3.1966 das Neusprachliche Gymnasium an der Max-Planck-Straße in Delmenhorst.

Nach 2 Jahren bei der Bundeswehr begann ich im Sommersemester 1968 an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Medizin, welches ich 1971 an der Medizinischen Hochschule Lübeck fortsetzte. Die ärztliche Prüfung legte ich am 16.2.1974 ab.
Nach der Medizinalassistentenzeit vom April 1974 bis März 1975 an der Klinik Föhrenkamp der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte in Mölln und am Kreiskrankenhaus Rottweil/Neckar war ich von April 1975 bis Februar 1977 als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Immunpathologischen Labor bei Prof. Dr. Berg tätig.

Seit März 1977 bin ich Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Heilbronn.

vervielfältigungen
f. u. t. müllerbader
Forststraße 18 · 7024 Filderstadt 4
Telefon (0711) 77 15 67